Aus dem Institut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer
und der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski
der Universität Tübingen

Stoffwechseluntersuchungen zum Kohlenhydratstoffwechsel nach Lorazepam-Prämedikation

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
KARL-WILHELM MÜLLER
aus Tailfingen

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0103

Aus dem Institut für Anaesthesiologie und Transfusionswesen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer
und der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski
der Universität Tübingen

Stoffwechseluntersuchungen zum Kohlenhydratstoffwechsel nach Lorazepam-Prämedikation

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
KARL-WILHELM MÜLLER
aus Tailfingen

1986

Dekan:	Professor Dr. J. Dichgans
1. Berichterstatter:	Professor Dr. R. Schorer
2. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Heller

gedruckt 1986 bei H.-J. Köhler , Reprografischer Betrieb , Tübingen

Meiner Ehefrau und meinen Eltern

gewidmet

Inhaltsverzeichnis Seite

1. Einleitung und Problemstellung 03

2. Material und Methoden 04
2.1 Untersuchungsmaterial 04
2.2 Untersuchungsmethoden und Untersuchungsparameter 04
2.3 Meßzeiten und Abnahmezeiten der Blutproben 05
2.4 Statistische Auswertung 06

3. BENZODIAZEPINE und ihre Bedeutung in der Prämedikation unter besonderer Berücksichtigung von LORAZEPAM 06
3.1 Prämedikation 06
3.1.1 Allgemeines 07
3.1.2 Zeitpunkt der Prämedikation 09
3.1.3 Medikamente zur Prämedikation 10
3.2 Pharmakologie von LORAZEPAM 13
3.2.1 Chemische Struktur 13
3.2.2 Pharmakologische Eigenschaften 13
3.2.2.1 Allgemeines 13
3.2.2.2 Sedativ-hypnotische 15
3.2.2.3 Anxiolyse 16
3.2.2.4 Amnesie 17
3.2.2.5 Muskelerschlaffende und antikonvulsive Eigenschaften 20
3.2.3 Metabolismus 21
3.2.4 Wirkungsweise am ZNS 23
3.2.5 Toxizität und Nebenwirkungen 25
3.3 Stoffwechselwirkungen unter besonderer Berücksichtigung des Kohlenhydratstoffwechsels 26
3.3.1 Allgemeines 26
3.3.2 Intermediär- und Kohlenhydratstoffwechsel 27
3.3.2.1 Intermediärstoffwechsel 27
3.3.2.2 Kohlenhydratstoffwechsel 30
3.3.2.2.1 Allgemeines 30
3.3.2.2.2 Stoffwechsel der Glucose 31
3.3.2.2.3 Glykolyse 32
3.3.2.2.3.1 Allgemeines 32
3.3.2.2.3.2 Reaktionsfolge der Glykolyse 34
3.3.2.2.4 Gluconeogenese 36

Seite

3.3.2.3 Regulationsmechanismen des Kohlenhydratstoffwechsels und seine Wechselbeziehungen zum Intermediärstoffwechsel 37

3.3.3 Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch LORAZEPAM 40

3.4 Beeinflussung der vegetativen Funktionen 47

3.4.1 Allgemeines 47

3.4.2 Kardiovaskuläre Wirkungen 47

3.4.3 Respiratorische Wirkungen 48

3.5 Beeinflussung des ZNS 49

4. Ergebnisse 50

4.1 Konzentrationen vor und nach intravenöser Injektion von 4 mg LORAZEPAM 50

4.2 Graphische Darstellung der Ergebnisse der einfachen multivariaten Varianzanalyse 56

4.2.1 Glucose 56

4.2.2 Glucose-6-Phosphat 57

4.2.3 Fructose-6-Phosphat 58

4.2.4 Fructose-1,6-Diphosphat 59

4.2.5 2,3-Diphosphoglycerat 60

4.2.6 Adenosintriphosphat 61

5. Diskussion der Ergebnisse 62

5.1 Glucose 62

5.2 Glucose-6-Phosphat und Fructose-6-Phosphat 63

5.3 Fructose-1,6-Diphosphat 64

5.4 Adenosintriphosphat 64

5.5 2,3-Diphosphoglycerinsäure 65

6. Klinisch-chemische Bestimmungsmethoden 66

6.1 Bestimmung der Glucosekonzentration im Blut 66

6.2 Bestimmung von Glucose-6-Phosphat und Fructose-6-Phosphat im Blut 68

6.3 Bestimmung von Fructose-1,6-Diphosphat im Blut 70

6.4 Bestimmung von Adenosin-5'-Triphosphat (ATP) im Blut 73

6.5 Bestimmung von 2,3-Diphosphoglycerat im Blut 76

7. Zusammenfassung 79

8. Literaturverzeichnis 81

1. Einleitung und Problemstellung

Patienten, die sich einem operativen Eingriff unterziehen müssen, sind präoperativ mehr oder weniger erregt und haben vor dem bevorstehenden Eingriff und der Narkose Angst. Aufgabe der Prämedikation ist es unter anderem, diese zwangsläufig auftretende Streßsituation durch präoperative Gabe bestimmter Medikamente zu dämpfen, damit der Patient dem operativen Eingriff mit Gelassenheit entgegensehen kann.

Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Medikament LORAZEPAM, ein Ataraktikum aus der Reihe der 1,4-Benzodiazepine, besitzt mit den zentraldämpfenden, anxiolytischen, antikonvulsiven und muskelrelaxierenden Eigenschaften die klassischen Wirkungsqualitäten dieser Medikamentengruppe (Bergmann (1978)). Es unterscheidet sich durch einen ausgeprägten anxiolytischen Effekt (Leube (1971)) und eine amnestische Wirkung bei höherer Dosierung (Appel (1971)) von den anderen Benzodiazepinen. Diese Eigenschaften lassen das Präparat gerade für die Prämedikation geeignet erscheinen (Harry (1972)).

Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist es, mögliche Auswirkungen des intravenös applizierten LORAZEPAMS in der aufgetretenen Streßsituation auf den Kohlenhydratstoffwechsel zu erfassen, um festzustellen, in wieweit das Benzodiazepinderivat LORAZEPAM für die Prämedikation geeignet erscheint. Eine Untersuchung des Kohlenhydratstoffwechsels scheint deshalb von besonderem Interesse zu sein, da die vom Zentralnervensystem benötigte Energie fast ausschließlich aus dem Glucosemetabolismus gewonnen wird (Rutishauser (1963) , Balâzs (1970), Saha (1972), Gey (1973)).
Untersucht werden die Parameter Glucose, Glucose-6-Phosphat, Fructose-6-Phosphat, Fructose-1,6-Diphosphat, 2,3-Diphosphoglycerat und ATP auf ihre Veränderungen vor und nach intravenöser Injektion von 4 mg LORAZEPAM über einen Zeitraum von 60 Minuten.

2. Material und Methoden

2.1
Untersuchungsmaterial

Das klinische Krankengut besteht aus einer Gruppe von 23 Patienten beiderlei Geschlechts, deren Einverständnis für die Untersuchung vorlag. Bei der Mehrzahl der Patienten wurden orthopädische Operationen vorgenommen. Von den 23 Patienten waren 13 männlichen, 10 weiblichen Geschlechts. Das Alter der Versuchsgruppe reichte von 16 bis zu 70 Jahren, bei einem Durchschnittsalter von 41 Jahren. Die Auswahl wurde so getroffen, daß die Patienten nicht an Stoffwechselkrankheiten litten, insbesondere kein Diabetes mellitus vorlag und daß weder Kinder noch alte Menschen Eingang in die Untersuchung fanden.

2.2
Untersuchungsmethoden und Untersuchungsparameter

Das über eine Braunüle entnommene Blut wurde unmittelbar nach Entnahme enteiweißt, zentrifugiert und entweder sofort verarbeitet oder im Kühlschrank aufbewahrt, bis genügend Material zur Aufarbeitung bereitstand. Bestimmt wurden die Blutserumwerte von Glucose, Glucose-6-Phosphat, Fructose-6-Phosphat, Fructose-1,6-Diphosphat, 2,3-Diphosphoglycerat und ATP mit enzymatischen Bestimmungsmethoden (vgl. Abschnitt 6 "Klinisch-chemische Bestimmungsmethoden").

Unter denselben Versuchsbedingungen bestimmte CHROBAK am selben Patientengut die Kohlenhydratstoffwechselparameter Dihydroxyaceton-Phosphat, Glycerinaldehydphosphat, 2-Phosphoglycerat, Phosphoenolpyruvat, Pyruvat und Lactat.

Zusätzlich bestimmt wurden Hämatokrit, Hämoglobinkonzentration und Blutdruckwerte. Jeder Patient erhielt die einmalige intravenöse Applikation der Testdosis LORAZEPAM, und zwar in der Dosierung 4 mg, unabhängig vom Körpergewicht. Danach verblieben die Patienten in ruhiger Atmosphäre 60 Minuten lang, bis zum Ablauf der Untersuchung, im Einleitungsraum unter Kontrolle.

2.3

Meßzeiten und Abnahmezeiten der Blutproben

Zur Bestimmung der Blutserumwerte der genannten Parameter wurden Blutproben zu 4 vorher festgelegten Zeitpunkten in folgenden Zeitintervallen abgenommen:

1. Unmittelbar vor Injektion der Testdosis LORAZEPAM (Prä- oder 0-Minutenwert)
2. 5 Minuten nach Injektion der Testdosis LORAZEPAM (5-Minutenwert)
3. 30 Minuten nach Injektion der Testdosis LORAZEPAM (30-Minutenwert)
4. 60 Minuten nach Injektion der Testdosis LORAZEPAM (60-Minutenwert)

Die Blutentnahme erfolgte aus einer ungestauten Armvene. Die Probanden erhielten vor Versuchsbeginn eine Verweilkanüle in eine Armvene, die mit einer Natriumchloridlösung über den Versuchszeitraum von 60 Minuten offengehalten wurde. Um eine Blutverdünnung durch die Infusionslösung zu vermeiden, wurden vor jeder Probenentnahme 5 ml Blut durch die Verweilkanüle entnommen und nach der Probenentnahme wieder injiziert.

Die Auswahl der Blutentnahmezeitpunkte (0-, 5-, 30- und 60-Minuten nach intravenöser LORAZEPAM-Injektion) erfolgte unter dem Gesichtspunkt, daß in diesem Zeitintervall mit den stärksten Konzentrationsveränderungen zu rechnen ist (Feller (1983)). Diese Annahme stützt sich auf folgende Literaturbefunde:

- Latenzzeit bis zum Eintreten der klinischen Wirkung von LORAZEPAM beträgt ca. 30 - 40 Minuten (Elliott (1976), Dundee (1977))
- Maximum der Veränderungen der Kohlenhydratstoffwechselparameter nach Applikation von Chlordiazepoxid fällt mit dem Beginn der Sedierung zusammen, bzw. bei maximaler Sedierung sind die Veränderungen bereits wieder im Abklingen (Rutishauser (1963))
- Der Plasmaspiegel von intravenös verabreichtem LORAZEPAM bleibt nach anfänglichem Abfall während der ersten 2 Minuten für etwa 2 Stunden konstant, um dann über 1 - 2 Tage kontinuierlich abzufallen (Elliott (1976)).

2.4
Statistische Auswertung

Von dem insgesamt 23 Patienten umfassenden Untersuchungskollektiv fanden nur 21 Eingang in das statistische Auswertungsverfahren, da bei 2 Patienten aus operationstechnischen Gründen die Probenentnahmen zum Abnahmezeitpunkt 60 Minuten nicht erfolgen konnten.

Das Untersuchungsgut wurde zunächst, nach dem Geschlecht getrennt, in 2 Gruppen mit je 12 männlichen und 9 weiblichen Patienten aufgeteilt, und für jede Gruppe für die einzelnen Untersuchungsparameter Mittelwerte und Standardabweichung durch einfache multivariate Varianzanalyse ermittelt. Da sich jedoch zwischen den zwei Gruppen kein signifikanter Unterschied ergab, wurden die beiden Gruppen wieder zusammengefaßt. Das somit zahlenmäßig größere Untersuchungsgut brachte für die Auswertung bei den angewandten Testverfahren insofern eine Änderung, als sich bei den nach Geschlechtern getrennten Gruppen für bestimmte Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels eine Signifikanz lediglich andeutete, bei der zusammengefaßten größeren Gruppe die Signifikanz sich jedoch verifizieren ließ. Angewandt wurden für die erhobenen Befunde folgende statistische Testverfahren:

1. Einfache multivariate Varianzanalyse
2. Multivariater Profilvergleich
3. Equal-Response-Test.

Mit Hilfe des letztgenannten Testverfahrens wird die Kernfrage untersucht, ob sich zu den verschiedenen Meßzeitpunkten statistisch signifikante Veränderungen im Zeitablauf ergeben.

Als statistisch gesichert gilt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %.

3. Benzodiazepine und ihre Bedeutung in der Prämedikation unter besonderer Berücksichtigung von LORAZEPAM

3.1
Prämediaktion

3.1.1
Allgemeines

Der Erfolg jedes operativen Eingriffs wird mitbestimmt durch den Allgemeinzustand des Patienten und seine Vorbereitung zur Operation. Der Anästhesist muß sich deshalb vor der Durchführung eines Betäubungsverfahrens einen Überblick über den Zustand des Patienten verschaffen. Dazu gehört die Erhebung der Anamnese, die Beurteilung der Untersuchungsbefunde, die Einschätzung des Risikos, die Wahl des Anästhesieverfahrens sowie die Aufklärung und die medikamentöse Vorbereitung des Patienten (Lutz (1984), Hügin (1982)).

Die Prämedikation beginnt im Normalfall mit der Prämedikationsvisite, die bei geplanter Operation immer am Tag zuvor erfolgen sollte und in der Regel den ersten Schritt zur persönlichen Kontaktaufnahme mit dem Patienten darstellt (Eyrich (1979), Dudziak (1978)). Sie dient der Vermeidung der möglicherweise während der Narkose auftretenden Komplikationen (Just (1967)) und umfaßt neben der körperlichen Untersuchung, die therapeutischen Maßnahmen zur Beseitigung oder zumindest zur Verminderung diagnostizierter Vorschädigungen des Patienten (Herden (1973)) und die medikamentöse Verordnung für den Vorabend und die Prämedikation am Operationstag.
Dabei kann sich der Anästhesist einen Überblick über den Zustand des Patienten verschaffen, das Narkoserisiko und das durchzuführende Anästhesieverfahren festlegen und durch gezielte Aufklärung dem Patienten die Furcht vor der Narkose nehmen (Dudziak (1978), Herden (1973)).

Die Hauptaufagbe der Prämedikation besteht darin, dem Patienten die Angst vor dem chirurgischen Eingriff zu nehmen, bzw. das Ausmaß der Angst deutlich zu vermindern (Norris (1969)). Die Prämedikation sollte den Kranken in die Lage versetzen, der Operation mit Gelassenheit und Vertauen entgegenzusehen (Adams (1980)).
Eine wesentliche Voraussetzung zur Erreichung dieses Ziels ist die Gewährung einer ungestörten Nachtruhe und die Befreiung von Schmerzen, soweit diese den Krankheitsverlauf begleiten (Lutz (1984)). Dadurch sollen psychische Einflüsse und ihre somatischen Auswirkungen, die auf die Anästhesie antagonistisch wirken und

sie erschweren, präoperativ gedämpft werden, um so einen ausgewogenen Stoffwechsel zu erhalten (Vontin (1978)). Diese präoperative Ruhigstellung des Patienten kann wesentlich dazu beitragen, die Narkoseeinleitung zu erleichtern und den primären Narkosemittelverbrauch zu reduzieren.

Die Prämedikation, mit der der Patient auf die Narkose und Operation vorbereitet wird, hat neben der bereits erwähnten Sedierung noch folgende Zielsetzung (Mutschler (1981), Büch (1983), Eyrich (1979), Lutz (1984), Hügin (1982)):

- Analgesie
  Sie dient der Reduzierung der Dosis der Narkotika für Lokal-, Regional- und Allgemeinanästhesie (Doenicke (1982), Dudziak (1978), Snow (1977)). Dabei ist die schmerzlindernde Wirkung nicht nur vor und während der Operation erwünscht, sondern auch in der postoperativen Aufwachphase (Cohen (1978)). Insbesondere Opiate kommen hier zur Anwendung (Dudziak (1978)).

- Antiemetischer Effekt
  Da sowohl bei der Inhalationsnarkose als auch bei der Injektionsnarkose Erbrechen möglich ist, was die gefürchtete Komplikation der Aspiration mit Asphyxie oder Bronchopneumonie nach sich ziehen kann (Pflüger (1971)), wird die Verabreichung eines Antiemetikums empfohlen (Cohen (1978), Pflüger (1971), Snow (1977)).

- Amnesie für den Zeitraum vor, während und nach der Operation (Cohen (1978), Norris (1971), Snow (1977)).
  Amnesie ist wünschenswert, um Erinnerungen an unangenehme Ereignisse zu vermeiden. Vor allem bei Eingriffen in Lokal- und Leitungsanästhesie spielt sie eine Rolle. Darüber hinaus ist sie für die Einwilligung des Patienten in eventuell weiter nötige Operationen von Bedeutung.

- Vagale Reflexdämpfung (Herden (1973))
  Sie dient der Dämpfung der im Verlauf fast aller Anästhesieverfahren auftretenden Vagusstimulierung und vegetativen Reflexübererregbarkeit, insbesondere der vagal verursachten Bradycardie oder dem plötzlichen Herzstillstand und Kammerflimmern (Cohen (1978), Pflüger (1971)). Diese Reflexe können durch

chirurgische und anästhesiologische Maßnahmen über eine cholinerge Stimulation hervorgerufen werden. Durch Verordnung von Parasympathikolytika können diese vagovagalen Reflexe gedämpft werden. Sie bieten darüber hinaus einen Schutz vor gesteigerter Bronchialsekretion und Schleimproduktion.

- Antihistamineffekt
  Besteht beim Patienten eine allergische Disposition oder ist durch Applikation einer bestimmten Substanz (z.B. Röntgenkontrastmittel) die Auslösung einer allergisch-anaphylaktoiden Reaktion zu erwarten, sollte die präoperative Gabe eines Antihistaminikums Bestandteil der Prämedikation sein (Lutz (1984)).

Um die unerwünschten Reaktionen des Organismus zu vermeiden, ist eine Kombination von Pharmaka erforderlich, da ein einzelnes Medikament, das den oben gestellten Forderungen entspricht (= ideales Prämedikament), nicht zur Verfügung steht. In jedem Falle ist ein individuelles Vorgehen nötig, d.h. die Prämedikation muß sowohl dem Patienten als auch der Situation angepaßt werden (Eyrich (1979), Feller (1983)).

3.1.2
Zeitpunkt der Prämedikation

Jede Anästhesie beginnt spätestens mit der Prämedikation. Diese erfolgt in zwei Abschnitten. Am Vorabend der Operation werden beruhigende und schlaferzeugende Mittel verabreicht, um die Nachtruhe des Patienten zu sichern. Dabei sollten die Schlafgewohnheiten weitgehend berücksichtigt werden. Am Operationsmorgen erfolgt die eigentliche Prämedikation, die entsprechend der Ausgangslage des Patienten und der erforderlichen Maßnahmen entweder aus einem Psychopharmakon, einem Analgetikum, einem Anticholinergikum und/oder einem Antihistaminikum besteht. Eine genaue Zeitangabe für die morgendliche Prämedikation kann in der Regel wegen der nicht vorhersehbaren Operationszeiten nicht getroffen werden. Die Verabreichung sollte jedoch 60 - 90 Minuten vor der Narkoseeinleitung erfolgen (Lutz (1984)). In Abhängigkeit von der Applikationsform ist auf eine zeitgerechte Prämedikation zu achten:
Bei s.c.-Gabe ist nach 30 - 60 Minuten, bei i.m.-Gabe nach 10 -

30 Minuten und bei i.v.-Gabe nach 2 - 5 Minuten mit einer Wirkung im ZNS zu rechnen (Stöcker (1972)).

3.1.3

Medikamente zur Prämedikation

Im Rahmen der medikamentösen Operationsvorbereitung steht dem Anästhesisten zur Sedierung eine Reihe von Medikamenten zur Verfügung, zu denen neben anderen auch die große Gruppe der Psychopharmaka zählt, wobei in der Literatur diese Gruppe der Psychopharmaka nicht einheitlich unterteilt wird.
Unter Sedierung wird hier ein Zustand emotioneller Gelassenheit verstanden, der den Schlafeintritt fördert, die Schlafzeit verlängert und Streßsituationen zu dämpfen imstande ist (Sollman (1957)).

Nach Delay und Thuillier lassen sich die Psychopharmaka in drei Gruppen unterteilen (Leube (1971))

- die Psycholeptika, die auf das ZNS sedierend, zum Teil auch euphorisierend wirken
- die Psychoanaleptika, die auf das ZNS anregend und stimulierend wirken, zum Teil auch einen stimmungsaufhellenden Effekt aufweisen
- die Psychodysleptika, die das Bewußtsein vorwiegend in qualitativer Hinsicht verändern, also halluzinogen und psychotisch wirken.

Anwendung finden in der Prämedikation die Psycholeptika, die sich in drei Untergruppen aufgliedern lassen:

1. Sedativa/Hypnotika und Narkotika
2. Neuroleptika
3. Tranquillizer oder Ataraktika

ad 1. Hypnotika sind solche Stoffe, die vornehmlich zu Veränderungen am ZNS führen, wobei das Bewußtsein schlafähnlich ausgeschaltet wird und allein durch äußere Reize geweckt werden kann (Wellhöner (1976)). Sie bewirken einen Zustand, der sich äußerlich nicht vom natürlichen

Schlaf unterscheiden läßt (Vickers (1978)). Bedeutung für die Sedierung gewinnen diese Substanzen dadurch, daß sie in nieriger Dosierung beruhigend und erst bei höherer Dosierung schlaferzeugend wirken. Ob ein Pharmakon als Sedativum oder Hypnotikum wirkt, hängt also neben dem jeweiligen Zustand des Aktivierungszentrums in der Formatio reticularis von der applizierten Dosis ab (Büch (1977)).

Narkotika rufen verschiedene Grade einer zentralnervösen Depression hervor. Im Stadium der Narkose erzielt man mit ihnen eine gewisse Unempfindlichkeit gegenüber zahlreichen physikalischen Reizen (Lärm, Berührung usw.). Diese Reize können allenfalls teilweises Erwachen aus der Narkose bewirken. Entfällt der Reiz, vermag das Individuum nicht wach zu bleiben. Dies unterscheidet die Narkose deutlich vom Schlaf. Weil sich die Unempfindlichkeit auf unterschiedliche Bereiche der Sensibilität erstreckt, fallen unter den Begriff der Narkotika auch Substanzen mit sedativer, hypnotischer und analgetischer Wirkung (Vickers (1978), Neu (1982)).

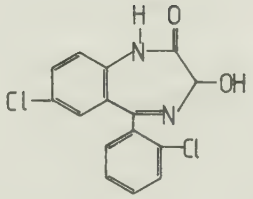
ad 2. Neuroleptika führen bei Erhaltenbleiben der intellektuellen Fähigkeiten zu einer Dämpfung der emotionellen Erregbarkeit, einer Verminderung des Antriebs, der Spontanbewegungen sowie der Ausdrucksmotorik (Coper (1977)). Sie wirken weiterhin sedativ im Sinne einer Förderung der Schlafbereitschaft. Der Patient fällt durch mangelnde Reizaufnahme leicht in Schlaf, aus dem er aber jederzeit zu völliger geistiger Aktivität erweckbar ist. Aufgrund der vorhandenen antipsychotischen Wirkung mit Dämpfung der halluzinatorischen, wahnhaften oder zwangshaften Erlebnisproduktion finden sie auch Anwendung in der Psychiatrie (Vickers (1978), Schulte (1977)).
Die wichtigsten Vertreter sind die Phenothiazin-Derivate, die Butyrophenon-Derivate sowie die Thioxanthen-Derivate.

ad 3. Tranquillizer oder Ataraktika sind Pharmaka mit vorwiegend dämpfender Wirkung auf die Psyche, die zu Anxiolyse (Beseitigung von Angstzuständen) und zu einer affektiven Entspannung führen und psychoreaktive Erregungszustände sowie deren psychosomatische Begleiterscheinungen mildern und vorübergehend ausschalten (Coper (1977)).
Die Bewußtseinshelligkeit ist gegenüber den Sedativa und Hypnotika in geringerem Maße herabgesetzt (Schulte (1977)).
Dagegen wirken die Ataraktika in höherem Maße psychisch entspannend, emotional harmonisierend (Ataraxie) und angstlösend (anxiolytisch). In geringen Dosen rufen sie eine gewisse Ruhe und Gelassenheit hervor, die dem Patienten das Einschlafen erleichtern ohne eigentlich schläfrig zu machen, wie etwa die Hypnotika (Vickers (1978)).
Ataraktika potenzieren die Wirkung von Schmerz- und Schlafmitteln, darüber hinaus wirken sie muskelrelaxierend und zum Teil antikonvulsiv. Zudem wird zum Teil eine anterograde Amnesie beobachtet (Cohen (1978), Doenicke (1982), Dundee (1980), Flügel (1975)).
Wichtigste Verteter der Ataraktika sind die Benzodiazepine, daneben die Carbaminsäure- sowie die Diphenylmethan-Derivate.

Die Fähigkeit der Benzodiazepine, eine anxiolytische Wirkung herbeizuführen, insbesondere unter Streßbedingungen, machen sie zu einem idealen Medikament für die Prämedikation, da sie bei entsprechend niedriger Dosierung eine Beruhigung herbeiführen, ohne gleichzeitig eine merkbare hypnotische Wirkung auszulösen und damit die Kooperativität des Patienten kaum beeinflussen (Dundee (1970)a, Feller (1983)). Sie weisen zudem eine anterograde Amnesie auf, die im Hinblick auf unangenehme Ereignisse im prä- und postoperativen Zeitraum wünschenswert erscheint (Norris (1971)).

3.2
Pharmakologie von LORAZEPAM

3.2.1
Chemische Struktur



LORAZEPAM ist das ortho-chloro-Phenylderivat des Hauptmetaboliten von Diazepam (Oxazepam) und gehört wie dieses zu den 1,4-Benzodiazepinen (Dundee (1977)). Es entspricht 7-Chlor-5-(o-chlor-phenyl)1,3-dihydroxy-3-hydroxy-2H-1,4-benzodiazepin-2-on (Gluckman (1971)).

3.2.2
Pharmakologische Eigenschaften

3.2.2.1
Allgemeines

Die neuropharmakologischen Eigenschaften der vielen Benzodiazepin-Derivate sind qualitativ ähnlich (Greenblatt (1978)). Sie wirken grundsätzlich in steigender Dosierung angstlösend, sedativ-schlaffördernd, antikonvulsiv und muskelrelaxierend (Ochs (1982)). Durch eine geringe Änderung der chemischen Struktur, z.B. durch Änderung des Substituenten, können quantitative und qualitative Wirkungsunterschiede auftreten (Alps (1973), Leube (1971)), die die unterschiedlichen Indikationsschwerpunkte bedingen (Klotz (1981)).

Die 1,4-Benzodiazepine besitzen eine große therapeutische Breite und sind daher sicherer als zum Beispiel die Barbiturate. Bei Tierversuchen an Mäusen fand Cormack (1977) die LD_{50} 7000 Mal größer als die ED_{50}. Zum andern beeinflussen sie kaum das autonome Nervensystem, wie zum Beispiel die sedativ wirkenden Phenothiazine, die trizyklischen Antidepressiva oder Diphenhydramin (Klotz (1981)).

Benzodiazepine werden nach oraler Applikation gut und ausreichend schnell absorbiert. Maximale Konzentrationen werden in aller Regel zwischen 0,5 und 3 Stunden beobachtet.

Mit Ausnahme von Flurazepam werden Benzodiazepine stark an Eiweiß, hauptsächlich Albumin, im Plasma gebunden.

LORAZEPAM besitzt in Bezug auf die anxiolytische und sedativ-schlaffördernde Eigenschaft gegenüber den anderen Präparaten dieser Stoffgruppe noch eine ausgeprägtere Wirkung (Leube (1971)). Diese verläuft nicht parallel mit dem Anstieg der Plasmakonzentration, d.h. die klinische Wirkung ist keineswegs proportional der Blutspiegelkonzentrationen. Amrein (1978) konnte anhand von Untersuchungen nachweisen, daß zwischen Plasmakonzentration und Wirkung mindestens qualitative Zusammenhänge bestehen. Die Beziehungen zwischen Wirkung und Plasmakonzentration sind jedoch nicht einfach linear.

Wesentliche Faktoren, die die klinische Wirkung bestimmen, sind die Eliminationshalbwertszeit, die Dauer der Behandlung, die Absorptionsgeschwindigkeit, das Verteilungsvolumen sowie Toleranz- und Adaptationsvorgänge (Ochs (1982)).

Der Wirkungseintritt von LORAZEPAM ist unabhängig von der Applikationsart, verglichen mit den herkömmlichen Prämedikamenten relativ langsam bei lang anhaltender Wirkdauer. Dundee (1977) und Elliott (1976) fanden nach i.v.-Gabe von 4 mg LORAZEPAM einen stark verzögerten Wirkungseintritt mit einer mittleren Latenz von etwa 40 Minuten, wobei die volle Wirkung noch 4,5 Stunden nach der Applikation nachweisbar war.
Nach i.m.-Injektion der gleichen Menge (4 mg) LORAZEPAM wurde eine verzögerte Wirkung von ungefähr 90 Minuten ermittelt. Die Erklärung für den langsamen Wirkungseintritt, sowohl bei der i.m.- als auch bei der i.v.-Applikation, liegt wahrscheinlich in der geringen Penetration der Blut-Hirn-Schranke, obwohl Veränderungen im EEG bei manchen Patienten 2 - 4 Minuten nach Medikamentengabe registriert werden (Elliott (1976)). Dieser langsame Wirkungseintritt muß bei der Prämedikation berücksichtigt werden.

3.2.2.2

Sedativ-hypnotische Wirkung

Die sedativ-hypnotische Wirkung von LORAZEPAM wird von Norris (1971), Powell (1973), Paymaster (1973), Wilson (1973) und von Knapp (1974) als sehr gut bezeichnet. Der schlafanstoßende Effekt beruht primär auf Anxiolyse und Sedierung, nicht auf hypnotischer Basis (Leube (1971)).

Untersuchungen über die Eignung von LORAZEPAM in Bezug auf Sedierung ergaben bei einer Applikation von 4 mg i.v., i.m. und oral einen erheblich verzögerten Wirkungseintritt. Verglichen mit der oralen Gabe führt die i.m.-Injektion nach 40 - 60 Minuten jedoch zu einem höheren Grad an Sedierung. Selbst nach i.v.-Gabe der 4 mg LORAZEPAM verzögert sich das Einsetzen der maximalen Sedierung um 30 - 40 Minuten, wobei die Wirkung mehr als 4,5 Stunden anhält.

Pandit (1976) stellte auch bei i.v.-Gabe von 2 mg LORAZEPAM eine gute Sedierung fest, die nach einer Latenzzeit von 5 Minuten auftrat und über den Zeitraum von 3 Stunden anhielt. Bei der höheren Dosis von 4 mg war keine Änderung des Sedierungsgrades sowie der Latenzzeit bis zum Wirkungseintritt vorhanden. Bemerkenswert war die lang anhaltende Sedierung von mehr als 24 Stunden.

Die Dosisabhängigkeit von Ausmaß, Dauer und Geschwindigkeit des Eintretens der Sedierung wurde auch von Heipertz (1978) festgestellt. Hervorzuheben ist, daß zwischen dem Grad der Sedierung und dem Auftreten einer Amnesie keine Korrelation besteht (Pandit (1976)). Die Beurteilung der Sedierungsgrade erfolgte nach der Skala von Pandit (1976)
(Grad I: keine Sedierung; Grad II: ruhig, aber wach; Grad III: schlafend, aber leicht weckbar; Grad IV: schlafend, aber nur schwer aufweckbar; Grad V: keine Verständigung möglich).

Im Vergleich mit 10 mg Diazepam und 400 mg Heptabarbitone zeigt die Anwendung von 3 mg LORAZEPAM oral, daß in den genannten Dosierungen die drei Substanzen in Bezug auf den sedativen Effekt nahezu gleich wirksam waren. LORAZEPAM weist jedoch zusätzlich eine bessere Amnesie auf. Auch Magbagbeola (1974)a fand bezüg-

lich der Sedierung zwischen LORAZEPAM 2 mg und Diazepam 10 mg bei oraler Anwendung keinen Unterschied. Dagegen stellte Cremonesi (1974) für vergleichbare Dosen Diazepam und Gale (1976) für vergleichbare Dosen Pantopon einen besseren Sedierungsgrad nach Gabe von 2 - 4 mg LORAZEPAM fest.

Es findet sich scheinbar eine dosisabhängige Antwort des ZNS nach LORAZEPAM-Gabe (Elliott (1971), Powell (1973), Vontin (1978)). Niedrige Dosen (1 - 3 mg) führen nur zu einem vorwiegend anxiolytischen Effekt (Collard (1971), Norris (1971)), mittlere Dosen (5 mg) zeigen bereits eine schlafinduzierende und amnestische Wirkung (Elliott (1971)) und in hohen Dosen kann, den Untersuchungen Comers (1973) zufolge, ein Zustand erreicht werden, der dem Narkosestadium I entspricht.

3.2.2.3
Anxiolyse

Die präoperative Anwendung von Diazepam führt zu einer deutlichen Reduktion von Angst- und Spannungsgefühl (Tornetta (1965)). Untersuchungen der Wirkung von 1 mg LORAZEPAM (oral) auf die Symptome Angst, Unruhe, nervöse Spannung, Reizbarkeit und depressive Stimmungslage ergab, daß die Angst, Unruhe und nervöse Spannung besonders gut und nachhaltig beeinflußt werden, und zwar bei den meisten Patienten die Angst und Unruhe noch besser als durch 5 mg Diazepam. Bezüglich der nervösen Spannungen halten sich die beiden Präparate die Waage (Leube (1971)).

Der anxiolytische Effekt von LORAZEPAM wird von Meusert (1971), Dundee (1977), Stein (1971), Hedges (1971), Collard (1971) und Verschraegen (1973) wesentlich besser bewertet als bei den anderen Benzodiazepinen. Die Anxiolyse zeigt eine eindeutige Dosisabhängigkeit (Norris (1971), Paymaster (1973), Elliott (1971)). Paymaster (1973) bewertete dagegen LORAZEPAM und Diazepam in Bezug auf Anxiolyse gleich. Anhand von Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, daß es gegenüber Chlordiazepoxid eine 20 Mal stärkere Wirkung hinsichtlich der Anxiolyse besitzt (Childress (1964)).

Dieser anxiolytische Effekt läßt auch eine Anwendung von LORAZEPAM bei der Prämedikation endoskopischer Eingriffe sinnvoll erscheinen. Durch Beseitigung bzw. Minderung des emotionalen Streß, lassen sich gleichzeitig Analgetika einsparen.

3.2.2.4
Amnesie

Über das Auftreten von Amnesie nach Benzodiazepinen und anderen Medikamenten wurde in der Literatur schon häufig berichtet (Dundee (1970)b, Dundee (1972), Dundee (1976), Kortilla (1976), Pandit (1971), Pandit (1976)).
Die Beurteilung der Amnesie ist entsprechend der Betrachtungsweise jeweils unterschiedlich. Einmal ist sie eine brauchbare Wirkung solcher Medikamente, die in der präoperativen Phase, zur Sedierung bei Eingriffen in Regional- und Lokalanästhesie und in der Intensivpflege eingesetzt werden. Andererseits kann sie auch eine unerwünschte Nebenwirkung sein. So berichtet Kugler (1975) von "metabolisch-toxisch verursachten amnestischen Episoden", die unter klinisch nicht kontrollierten Bedingungen auftraten und für die keine biochemischen Äquivalente berichtet wurden. Diese amnestischen Episoden wurden auch nach i.v.-Gabe von Flunitrazepam beobachtet. Als amnestische Episoden werden Einschränkungen des Vermögens, sich an relativ kurze Zeit, d.h. viele Minuten bis mehrere Stunden, zurückliegende Ereignisse erinnern zu können, bezeichnet, sofern der Betroffene in dieser Zeitspanne wach, besonnen, orientiert und zu koordinierten, zielstrebigen Handlungsabläufen fähig war und keine neurologischen oder andere psychische Störungen hatte (Kugler (1978)). Als Ursache dieser Erinnerungsstörung wird eine Blockade von Reproduktionsvorgängen im ZNS angeschuldigt, die durch geringfügige Änderungen des neuronalen Stoffwechsels zustande kommt. Vermutlich ist durch die verlangsamte Bildung von Peptidketten die Übernahme von rezenten Wahrnehmungen aus dem Immediat- in das Kurzzeitgedächtnis und die nachfolgende Speicherung im Langzeitgedächtnis vermindert.
Die Leistungsfähigkeit der Neuren bei der enzymatischen Proteinbindung ist aber eine wichtige Voraussetzung für eine un-

gestörte Gedächtnisbildung (Kugler (1978)).

Im Rahmen der Intensivbehandlung von Patienten konnte Gauer (1976) unter Flunitrazepam Amnesien bis zu 4 Wochen feststellen. Die Ursache dieser Wirkung ist noch nicht endgültig geklärt, dürfte aber auf den starken Einfluß der Benzodiazepine auf das limbische System zurückzuführen sein, das für die Bildung von Engrammen eine Rolle spielen dürfte (Kurka (1978)).

Im Rahmen der Prämedikation ist die Wirkungsweise eines Medikamentes, das neben präoperativer Sedierung gleichzeitig Amnesie erzeugt, geradezu ein nützlicher Begleiteffekt, um dem Patienten unangenehme Erinnerungen an die Operation, wie z.B. Schmerzzustände in der postoperativen Phase oder ängstliche Spannung fördernde Umwelteinflüsse (Intensivstation), zu ersparen (Cherkin (1971), Dundee (1972), Pandit (1970), Pandit (1971)).

Unter den vielen bisher in der Prämedikation verwendeten Medikamenten konnten bisher nur bestimmte Benzodiazepine und Scopolamin eine anterograde Amnesie erzeugen (Pandit (1970), Clarke (1970)). Eine retrograde Amnesie, als weitere Form des Erinnerungsverlustes, scheint bisher nur bei cerebraler Ischämie oder Hypoxie aufzutreten.

Für Diazepam konnte eine solche anterograde Amnesie nachgewiesen werden (Clarke (1970)). Nach i.v.-Gabe von 5 - 10 mg Diazepam beobachteten Pandit (1971) und Dundee (1972) das Auftreten einer anterograden Amnesie, die nach 2 - 3 Minuten einsetzt und eine Amnesiedauer von 20 - 30 Minuten zur Folge hat. Eine retrograde Amnesie konnte auch mit LORAZEPAM nicht erzielt werden (Taub (1976)). Diese war nur mit der Kombination Pethidin-Diazepam-Hyoscin zu erreichen, deren Anwendung im klinischen Routinebetrieb aufgrund der depressorischen Wirkungen auf Kreislauf und Atmung nicht geeignet erscheint (Pandit (1971)).

Neueren Untersuchungen zufolge scheint LORAZEPAM in Bezug auf Sedierung und Amnesie dem Diazepam weit überlegen (Heistercamp (1975), Knapp (1974), Wilson (1973)).
Taub (1976) testete LORAZEPAM/Meperidin gegenüber Placebo/Meperidin. Dabei fand er nach Gabe von 4 mg LORAZEPAM i.v. eine anterograde Amnesie und Sedierung, die innerhalb von 20 Minuten einsetzte und mehr als 3 Stunden anhielt. Diese langanhaltende Wirkung von LORAZEPAM wurde auch von Heistercamp (1975) und Knapp (1974) beschrieben.

Ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der sedierenden Wirkung und dem Auftreten von Amnesie konnte nicht nachgewiesen werden. Auch scheinen Amnesie und Sedierung nicht unmittelbar voneinander abhängig zu sein. Pandit (1976) führt dies darauf zurück, daß Benzodiazepine zum einen die für Aufnahme, Speicherung und Abgabe von Information befaßten Hirnabschnitte beeinflussen, zum anderen unabhängig davon gleichzeitig auf jene Hirnabschnitte einwirken, die Sedierung hervorrufen.

Für die amnestische Wirkung von LORAZEPAM besteht, entsprechend der sedativen Wirkung, eine enge Beziehung zur applizierten Dosis. Nach i.v.-Gabe von 2 mg betrug die Latenzzeit bis zum Einsetzen der Amnesie ungefähr 30 Minuten, bei einer Amnesiedauer von ebenfalls ca. 30 Minuten. Dabei war es bei etwa 50 % der Untersuchten zum Auftreten einer Amnesie gekommen. Bei der doppelten Dosis von 4 mg LORAZEPAM setzte die Amnesie bereits nach ca. 15 Minuten ein und hielt länger als 4 Stunden an. Die Inzidenzrate war auf 70 - 80 % angestiegen (Pandit (1976)).

Die von Comer (1973) vermutete Dosisabhängigkeit des Auftretens von Amnesie nach bestimmten Benzodiazepinderivaten wurden auch von weiteren Autoren bestätigt. So berichten Vontin (1976) und Heipertz (1978), daß Ausmaß, Dauer und Geschwindigkeit ihres Eintretens davon abhängt, wieviel LORAZEPAM verabreicht wurde. Amnesie nach LORAZEPAM wird sowohl bei oraler, intramuskulärer als auch intravenöser Gabe hervorgerufen. Dundee (1977) stellte gerade nach oraler Applikation eine hohe Inzidenzrate für Amnesie fest. Entsprechende Untersuchungen nach i.m.-

Applikation von 0,06 mg/kg Körpergewicht hatten zum Ergebnis, daß 98 % der Patienten eine Amnesie für wenigstens 8 Stunden aufwiesen. Nach i.v.-Gabe von 3 - 5 mg LORAZEPAM ist mit einer zuverlässigen Amnesie zu rechnen, die über einen Zeitraum von etwa 4 Stunden anhält (Dundee (1977)).

Im Gegensatz zu LORAZEPAM konnte nach oraler Gabe von Diazepam keinerlei Amnesie, nach i.m.-Applikation nur eine geringgradige, nach i.v.-Gabe jedoch eine kurzfristige Amnesie erzielt werden (Dundee (1977)).

3.2.2.5
Muskelerschlaffende und antikonvulsive Eigenschaften

Benzodiazepine werden aufgrund ihrer Wirkung den zentralen Muskelrelaxantien zugerechnet. Von den peripheren Muskelrelaxantien unterscheiden sie sich dadurch, daß sie nicht an der motorischen Endplatte, sondern an Schaltstellen im Zentralnervensystem wirken (zur Wirkungsweise der Benzodiazepine vergl. Abschnitt 3.2.4). Angriffsorte sind die für die Regulation des Muskeltonus verantwortlichen Zentren (Jurna (1977)). Charakteristisch für die zentralen Muskelrelaxantien ist ihr Einwirken auf polysynaptische Reflexbahnen, die nicht nur segmentalspinale, sondern auch descendierende Bahnen aus supraspinalen Bereichen betrifft. Aufgrund dieser Wirkungsweise wurde bei ihrer Anwendung eine Einsparung von Muskelrelaxantien vermutet. Dies konnte von Doenicke (1982) für Diazepam nachgewiesen werden; er fand unter Diazepam eine Verlängerung der neuromuskulären Blockade von nicht depolarisierenden Muskelrelaxantien sowie eine Hemmung der Pseudocholinesteraseaktivität. Verschraegen (1974) hingegen stellte die muskelrelaxierende Wirkung von LORAZEPAM aufgrund des hohen Verbrauchs an Muskelrelaxantien während der Narkose infrage. Auch Bergmann (1978) und Kurka (1974) fanden unter Flunitrazepamgabe keine Einsparung an Muskelrelaxantien.

Neben den muskelrelaxierenden Eigenschaften weist LORAZEPAM noch eine antikonvulsive Wirkung auf (Gluckmann (1971)). Besonders ausgeprägt ist die antikonvulsive Wirkung innerhalb der

Benzodiazepinreihe bei den 7-Nitro-Benzodiazepinen. Die Anwendung dieser Benzodiazepine in der Anästhesie ist daher von großem Interesse, da es zur Unterdrückung von Konvulsionen bei der Narkoseeinleitung kommt (Kapp (1978)).

3.2.3
Metabolismus

Der Metabolismus der Benzodiazepine wird durch eine Vielzahl exogener und endogener Faktoren wie Alter, Geschlecht, Leberfunktion, Arzneimittelinteraktionen, Nahrungsmittelaufnahme, Applikationsform, Gravidität, beeinflußt, die für die intra- und interindividuellen Schwankungen der Blutkonzentrationen verantwortlich sind (Klotz (1981)).

Benzodiazepine werden alle in der Leber durch Konjugation und Oxidation verstoffwechselt. Die altersabhängige oxidative Biotransformation erfolgt durch N-Dealkylierung bzw. N-Demethylierung und aliphatische Hydroxylierung. Bei den Nitrogruppen enthaltenden Substanzen werden diese noch zu Aminogruppen reduziert und anschließend acetyliert. Dieser oxidative Abbauweg erfolgt langsam und führt zu biologisch aktiven, langwirkenden Metaboliten, die zum Teil langsamer als ihre Ausgangssubstanz eliminiert werden. Für Diazepam zum Beispiel findet sich eine Halbwertszeit von 20 bis maximal 200 Stunden, für den aktiven Metaboliten Desmethyldiazepam eine Halbwertszeit zwischen 36 und maximal 200 Stunden (Ochs (1982)). Dies erklärt die bei Dauertherapie beobachtete Akkumulation. In diese Gruppe der langwirkenden Benzodiazepine fallen zum Beispiel die Substanzen Diazepam, Chlordiazepoxid und Flurazepam.

Der über Konjugation mit Glucuronsäure ablaufende Abbauweg erfolgt dagegen rasch und führt zu pharmakologisch inaktiven, wasserlöslichen Transformationsprodukten. Die Halbwertszeit der auf diesem Wege verstoffwechselten Substanzen ist daher kürzer und beträgt für das in diese Gruppe gehörende mittellangwirkende Benzodiazepin LORAZEPAM 10 bis 20 Stunden (Ochs (1982), Klotz (1981), Greenblatt (1974)).

Im Gegensatz zum oxidativen Abbauweg liegt hier kein altersabhängiger Metabolismus vor; die Elimination von LORAZEPAM ist also resistent gegenüber Alter, Leber- und Nierenfunktionsstörungen.

Eine wichtige Rolle für die Abbaugeschwindigkeit durch das mikrosomale Leberenzymsystem spielt auch die Plasmaeiweißbindung der Benzodiazepine. Überwiegend sind sie an Albumin gebunden.
LORAZEPAM liegt im Blut in freier und konjugierter Form vor, wobei das Verhältnis von freiem zu konjugiertem LORAZEPAM im Serum individuelle Schwankungen aufweist (Knowles (1971)).

Nach oraler Applikation von LORAZEPAM erreichte die dosisabhängige Serumkonzentration Höchstwerte innerhalb von 1 bis 6 Stunden. Glucuronidiertes LORAZEPAM war 1 Stunde nach Verabreichung im Serum vorhanden und hatte im Gegensatz zu Untersuchungen von Elliott (1976) eine längere Verweildauer als der nichtkonjugierte Wirkstoff. Beide Substanzen waren noch nach 24 Stunden im Serum nachweisbar (Knowles (1971)).

Für die Serumkonzentration nach intramuskulärer Gabe von 5 mg LORAZEPAM fanden sich für den freien Wirkstoff maximale Werte nach 1 bis 6 Stunden, die über 24 Stunden auf diesem Niveau verblieben und dann allmählich abfielen.

Entsprechende Untersuchungen nach intravenöser Applikation (5 mg) zeigten zunächst eine initiale Konzentration mit raschem Abfall, um dann in etwa die der i.m.-Applikation entsprechenden Werte zu erreichen.

Für die konjugierte Form wurden Maximalwerte nach 4 Stunden sowohl bei i.m.- als auch bei i.v.-Applikation gefunden, die wenigstens über 12 Stunden aufrechterhalten wurden und danach schneller abfielen als die Serumkonzentrationen des freien LORAZEPAM (Elliott (1976)).

Die Hauptausscheidung des verabreichten LORAZEPAM erfolgt zu über 90 % im Urin in Form des Hauptmetaboliten Lorazepamglucuronid und ist bei i.v.-, i.m.- und oraler Verabreichung ähnlich. Zusätzlich fanden sich neben der Biotransformation beim Menschen noch zwei weitere Metabolite in unbedeutender Menge

(Schillings (1971), Comer (1973), Knowles (1971)). Die fäkale Ausscheidung beträgt weniger als 1 % der verabreichten Menge als freies LORAZEPAM (Comer (1973)). Vermutlich erfolgt die verzögerte Ausscheidung im Stuhl aufgrund des entero-hepatischen Kreislaufs.

Untersuchungen über die Aktivität des fremdstoffabbauenden Fermentsystems der Leber ergaben unter längerdauernder Anwendung von LORAZEPAM eine diskrete Aktivitätszunahme dieses Enzymsystems in der Leber (Schrappe (1971)).

3.2.4
Wirkungsmechanismus der Benzodiazepine

Der Wirkungsmechanismus der Benzodiazepine ist erst in den letzten Jahren weitgehend aufgeklärt worden. Als primärer Angriffspunkt der Benzodiazepine haben sich die Synapsen erwiesen, in denen Gamma-Aminobuttersäure (GABA) als chemischer Transmitter funktioniert. Diese Pharmaka verstärken die Effizienz der GABA-ergen inhibitorischen Transmission in allen bisher untersuchten Strukturen des ZNS. GABA ist der wichtigste und mengenmäßig vorherrschende inhibitorische Transmitter im Gehirn und wahrscheinlich auch im Rückenmark. Die Aminosäure vermittelt sowohl die sogenannte präsynaptische Hemmung von erregenden Signalen, als auch einen Großteil der postsynaptischen Hemmung, um eine unkontrollierte, explosive Erregung von Neuronen zu verhindern. GABA wirkt auf spezifische Membranrezeptoren, die mit Chloridkanälen gekoppelt sind.

Diese GABA-ergen - Zellen kommen vor allem als Interneurone in praktisch allen grauen Bezirken des Gehirns vor. Eine häufige Schaltanordnung GABA-erger - Interneurone ist vom rekurrenten Hemmungstyp (rekurrente negative Rückkoppelung). Die Bedeutung dieser Schaltanordnung liegt darin, daß sie die niederfrequente Entladung von Hauptzellen unbeeinflußt läßt, hochfrequente Entladungen hingegen gedämpft werden. Unter dem Einfluß der Benzodiazepine werden nun repetitive, hochfrequente Entladungen deutlich erschwert, d.h. exzessive Antworten gedämpft und somit die Aktivität von Hauptneuronen stabilisiert. Dieser Schutz der Neurone vor hochfrequenter repetitiver Aktivität erklärt die

antikonvulsive Wirkung der Benzodiazepine und die Dämpfung emotioneller Erregbarkeit. Die rekurrente Hemmung der GABA-ergen - Interneurone erklärt aber auch die begrenzte Wirkung der Benzodiazepine. Nimmt nämlich die Entladungsfrequenz der Hauptneurone unter dem Einfluß verstärkter GABA-erger - Hemmung ab, so verringert sich auch die rekurrente Erregung der GABA-ergen - Interneurone und damit die Möglichkeit der Benzodiazepine, die synaptische Hemmung zu verstärken. Diese "eingebaute" Begrenzung der maximal möglichen Depression neuronaler Aktivität liefert auch die Erklärung, weshalb Benzodiazepine, im Gegensatz zum Beispiel zu Barbituraten, mit steigender Dosis nicht eine steil zunehmende allgemeine Unterdrückung zentraler Funktionen bewirken (Haefely (1983)).

Benzodiazepine reagieren mit spezifischen Bindungsproteinen (Komplex aus GABA-Rezeptor, Benzodiazepin-Rezeptor und Chlor-Jonophor). Diese Rezeptoren sind überall im ZNS vorhanden, wobei sich die höchsten Dichten im Großhirnkortex und im limbischen System befinden (Bergmann (1978), Coper (1983)). Diese Benzodiazepinrezeptoren scheinen besonders empfindlich auf Konzentrationsänderungen zu reagieren. Dies könnte erklären, warum Patienten, die eine Überdosis eines Benzodiazepins eingenommen haben, trotz extrem hoher Dosen und entsprechender Blutkonzentrationen bereits 24 bis 48 Stunden später wieder bei vollem Bewußtsein sind (Ochs (1982)).

Harman, ein endogenes beta-Carbolin, ist ein potenter Inhibitor dieser spezifischen Benzodiazepinbindung. Spekuliert wird nun, ob -ähnlich wie bei den endogenen Morphinen, den Endomorphinen- auch für die Benzodiazepine im Organismus entsprechende endogene Substanzen vorhanden sind, die beim Wirkungsmechanismus beteiligt sind (Rommelspacher (1980)).

Es wird vermutet, daß beta-Carboline am Benzodiazepin-GABA-Rezeptorkomplex als endogene Liganden angreifen (erregende Agonisten) und Benzodiazepine als Antagonisten fungieren (Klotz (1981)).

Neuere Untersuchungen ergaben die Existenz von absolut spezifischen Antagonisten von Benzodiazepinen, wobei es sich um Substanzen mit dem Diazepinskelett handelt, die alle zentral ver-

mittelten Benzodiazepinwirkungen vermindern oder blockieren (Haefely (1983)).
Benzodiazepine fördern die durch GABA vermittelte synaptische Hemmung, indem sie durch Bindung an ihre Rezeptoren die Konfiguration des benachbarten GABA-Rezeptors so ändern, daß aus einer "low affinity"-Form ein "high affinity"-Zustand wird, bei dem die freigesetzte GABA viel effektiver reagieren kann. Die Folge der Aktivierung des GABA-Rezeptors ist eine Öffnung der Chloridkanäle, so daß die Chlorid-Ionen in die Zelle einströmen, wodurch die Erregbarkeit der Neuronenmembranen vermindert wird. Diese Reaktion kann sich auf andere Transmittersysteme, mit denen das GABA-erge - System in Wechselbeziehung steht, differenziert auswirken (Coper (1983)).

Unter den hemmenden Einfluß von GABA-ergen - Neuronen fallen auch dopaminerge Zellen im Mittelhirn sowie noradrenerge und serotoninerge Zellen im Rhombenzephalon, für welche ein modulierender Einfluß auf Stimmungslage, Motivation, Aufmerksamkeit, Schlaf-Wach-Verhalten, Habituation und verschiedenste zentrale Kontrollstellen für Vegetativum und Endokrinium zugeschrieben wird. Diese monoaminergen Systeme werden durch Benzodiazepine unter normalen Bedingungen sehr schwach, unter Bedingungen erhöhter, z.B. streßbedingter Aktivität, stark gedämpft.

3.2.5
Toxizität und Nebenwirkungen
Die akute Toxizität nach LORAZEPAM war im Tierversuch gering. Die LD_{50} betrug bei oraler Applikation bei Mäusen 3000 mg/kg, bei Ratten mehr als 5000 mg/kg und bei Hunden mehr als 2000 mg/kg. Für die i.m.-Zubereitung fand sich ein LD_{50}-Wert von ca. 65 mg/kg bei Nagern und von über 25 mg/kg bei Hunden (Owen (1971)).

Chronische Toxizitätsprüfungen bei Hunden ergaben nach i.m.-Applikation eine Zunahme der Blutsenkungsgeschwindigkeit sowie einen Abfall des Hämoglobingehaltes, der Erythrozytenzahl und des Hämatokrits (Owen (1971)). Bei Menschen konnten keine toxischen Wirkungen des LORAZEPAM bei routinemäßig durchgeführ-

ten Laboruntersuchugnen (Blutbild, Hämoglobin, Hämatokrit, Blutsenkung, Harnuntersuchung, Serum-Elektrophorese, Bromthaleintest) festgestellt werden (Appel (1971), Schrappe (1971)). Daraus kann geschlossen werden, daß unter LORAZEPAM weder eine Leber- und Nierenschädigung, noch eine Beeinträchtigung des hämatopoetischen Systems zu erwarten ist (Leube (1971)).

Akute Intoxikationserscheinungen traten in Form von Schwindel, Kopfschmerz, Übelkeit, Sehstörungen, Benommenheit, Beklemmungsgefühle, Gangataxie und Artikulationsstörungen auf (Appel (1971), Schrappe (1971), Botter (1973), Comer (1973), Herxheimer (1980)) und waren zum Teil Folge eines muskelrelaxierenden Effektes, der bei höherer Dosierung wirksam wird. Bei plötzlichem Absetzen können Unruhe, Gereiztheit, Schlaflosigkeit und ähnliche Störungen auftreten, weshalb sich ein langsames Ausschleichen empfiehlt. Gelegentlich finden sich Erscheinungen eines "Hang-over-Effektes" mit Schläfrigkeit, Sedierung, Verschlechterung intellektueller und motorischer Leistungen sowie verzögerter Reaktionszeit (Coper (1983)). Als Ursache dieses "Hang-over-Effektes" kann entweder eine zu hohe Dosis oder aber ein echter Nachholbedarf an Schlaf verantwortlich gemacht werden.

Als intramuskulär verabreichtes Pharmakon kann LORAZEPAM lokale Irritationen hervorrufen (Dundee (1977), Blitt (1976), Knapp (1974)).

3.3
Stoffwechselwirkungen unter besonderer Berücksichtigung des Kohlenhydratstoffwechsels

3.3.1
Allgemeines

Zum besseren Verständnis der Wirkungen von LORAZEPAM im Intermediär- bzw. Kohlenhydratstoffwechsel werden diesem Abschnitt in einer kurzen Übersicht die biochemischen Zusammenhänge des intermediären Kohlenhydratstoffwechsels vorangestellt.

3.3.2
Intermediär- und Kohlenhydratstoffwechsel

3.3.2.1
Intermediärstoffwechsel
Unter Intermediärstoffwechsel versteht man die Gesamtheit aller enzymatischen Reaktionen innerhalb der Zelle, die unter Austausch von Materie und Energie zwischen der Zelle und ihrer Umgebung ablaufen. Dabei erfüllt der Stoffwechsel vier spezifische Funktionen:

1. Gewinnung chemischer Energie aus der Umgebung.
2. Umwandlung der exogenen Nährstoffe in Bausteine oder Vorstufen der makromolekularen Zellkomponenten.
3. Eingliederung dieser Bausteine in Proteine, Nucleinsäuren, Lipide und andere Zellbestandteile.
4. Bildung sowie Abbau der für spezielle Zellfunktionen benötigten Biomoleküle (Lehninger (1977), Karlson (1974)).

Diese Aufgaben müssen mit einem qualitativ und quantitativ stark wechselnden Nahrungsangebot gelöst werden, wobei der Ablauf dieser Funktionen durch ein geordnetes und kontrolliertes Nebeneinander von enzymatischen Reaktionen aufrecht erhalten wird. Dabei kommen der Stoffwechselregulation die Hauptaufgaben der Koordination und Integration sowie die An- und Abschaltung von Stoffwechselwegen zu (Jungermann (1980)).

Die Zelle bzw. der Organismus bezieht seine zur Aufrechterhaltung der Lebensfunktion erforderliche Energie aus Nährstoffen, die entweder aus der Umgebung zugeführt werden oder aber den eigenen Nahrungsvorräten entstammen. Diese bestehen überwiegend aus den Hauptnahrungsstoffen Kohlenhydrate, Fette und Proteine. Sie werden über ein gleichartiges System zur Bereitstellung der erforderlichen Energie so aufbereitet, daß sie letztendlich dem Organismus für Strukturbildung und Funktion dienen können (Grünert (1980)). Dabei bedient sich der Organismus zweier gleichzeitig und voneinander unabhängig ablaufender Stoffwechselprozesse, die in Katabolismus und Anabolismus unterteilt werden

können (Lehninger (1977)).

Unter Katabolismus wird der großenteils oxidativ erfolgende enzymatische Abbau relativ großer Nährstoffmoleküle (Kohlenhydrate, Fette und Proteine) zu kleineren, einfachen Molekülen verstanden, der gleichzeitig mit der Freisetzung der von den komplizierten Strukturen der großen organischen Moleküle gebundenen freien Energie sowie deren Konservierung in Form der energiereichen Phosphatbindung im Adenosintriphosphat (ATP) verbunden ist.

Unter Anabolismus wird die enzymatische Synthese relativ großmolekularer Zellbestandteile (Polysaccharide, Nucleinsäuren, Proteine und Lipide) aus einfachen Vorstufen verstanden, für deren Synthese die Zufuhr freier Energie erforderlich ist, wobei die Energie der Phosphatbindung wieder genutzt werden kann.

Der Katabolismus der Hauptnahrungsstoffe kann nach Lehninger (1977) in 3 Stufen eingeteilt werden:

Stufe I: Hier werden die Makromoleküle in ihre Bausteine zerlegt. Aus den Lipiden entstehen Fettsäuren und Glycerin, aus Polysacchariden entstehen Hexosen und Pentosen und aus den Proteinen die Aminosäuren.

Stufe II: Auf dieser Stufe erfolgt die weitere Aufbereitung der auf Stufe I entstandenen Metabolite zum gemeinsamen Endprodukt Acetyl-CoA.
Daneben entstehen aus dem Abbau der Aminosäuren alpha-Ketogluterat, Succinat, Fumarat und Oxalacetat.

Stufe III: Hier werden die auf der Vorstufe entstandenen Produkte dem allgemeinen Endabbau aller Nährstoffmoleküle in aerob lebenden Zellen zugeführt, durch den sie schließlich zu Kohlendioxid und Wasser oxidiert werden.

Ausgangspunkt für den Endabbau der Nährstoffe auf der zweiten Stufe ist die aktivierte Essigsäure (Acetyl-CoA), also der an das Coenzym gebundene Essigsäurerest. Der Abbau selbst erfolgt

im Citronensäurezyklus, in dem die Fäden des Protein-, Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels zusammenlaufen und der auch die nötigen Bausteine zum Aufbau vieler körpereigener Stoffe zur Verfügung stellt. Der Citronensäurezyklus stellt damit nach Karlson (1974) ein großes Sammelbecken für Zwischenprodukte dar, die entweder zum Aufbau neuen zelleigenen Materials dienen oder dem Abbau unter Energiegewinn anheimfallen. Dieser Energiegewinn erfolgt durch schrittweise Oxidation der verschiedenen Intermediärprodukte des Stoffwechsels. Bei der Energiegewinnung fallen als Endpodukte Kohlensäure u. Wasser, zum Teil auch stickstoffhaltige Verbindungen oder Stoffwechselzwischenprodukte, wie Milchsäure, an. Sie können zum Teil von anderen Zellen des gleichen Organismus weiter verstoffwechselt werden.

Die biologische Oxidation verläuft in der ersten Phase als Dehydrierung der Substrate, und der dabei freigesetzte Wasserstoff bzw. seine Elektronen werden zunächst von einer Serie hintereinandergeschalteter Enzymsysteme übertragen. Erst in der Endphase kommt es zur Oxidation unter Beteiligung des Atmungssauerstoffs, der schließlich die Elektronen des Wasserstoffs aufnimmt.
Die bei dieser Reaktion erfolgende Bildung von Wasser ist mit Energiegewinnung verbunden. Das Zusammenspiel der Enzyme, die bei der Übertragung des Wasserstoffs bzw. der Elektronen beteiligt sind, wird als Atmungskette bezeichnet (Buddecke (1974)).

Der in den Stufen II und III ablaufende aerobe Energiestoffwechsel, der auch als Atmung oder Zellatmung bezeichnet wird, ist als ein intermolekularer Redoxprozeß aufzufassen, der sich in Substratdehydrierung und Acceptorhydrierung unterteilen läßt (Jungermann (1980)).
Im ersten Teilprozeß werden die Substrate dehydriert und umgewandelt zu Kohlendioxid. Die dabei freiwerdenden Elektronen werden zunächst auf NAD^+ unter Bildung von NADH übertragen. Im zweiten Teilprozeß werden die Elektronen vom NADH unter Rückbildung von NAD^+ über eine Serie hintereinander geschalteter Enzymsysteme (Atmungskette) zum Sauerstoff transportiert, der so zu Wasser reduziert wird. ATP wird sowohl bei der Dehydrie-

rung der Substrate zu CO_2 (Substratstufenphosphorylierung) als auch beim Transport der Elektronen vom NADH zum Sauerstoff (Elektronentransportphosphorylierung) gebildet.

Auch der Anabolismus erfolgt in den drei genannten Stufen. Ausgangspunkt sind die kleinen Bausteine, die der Stufe III des Katabolismus entstammen, aus denen über die Stufen II und I die Biosynthese der Zwischenprodukte erfolgt, die für den Aufbau spezifischer körpereigener Substanzen benötigt werden.

Dabei sind die katabolen und anabolen Stoffwechselwege jedoch gewöhnlich nicht identisch. Sie laufen zum Teil aus energetischen Gründen auf verschiedenen Stoffwechselwegen ab (Lehninger (1977)). Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal liegt in der intrazellulären Lokalisierung, wobei die getrennte Kompartimentierung, d.h. die Aufteilung auf verschiedene Reaktionsräume der Zelle, es ermöglicht, daß katabole und anabole Stoffwechselwege gleichzeitig und unabhängig voneinander beschritten werden können. Mit Hilfe dieses Prinzips können Reaktionen des Aufbaus und Abbaus, die zum Teil über dieselben Zwischenprodukte verlaufen, getrennt durchgeführt und reguliert werden (Karlson (1974)).

Gemeinsames Verbindungsglied zwischen diesen beiden Stoffwechselwegen stellt die Stufe III dar. Sie wird als zentrales Sammelbecken bzw. als gemeinsamer Stoffwechselweg betrachtet, den Lehninger (1977) als amphibolischen Stoffwechselweg bezeichnet. Ihm wird eine doppelte Funktion zugeschrieben, und zwar kann er katabolisch den vollständigen Abbau kleiner Moleküle aus Stufe II des Katabolismus bewirken, er kann aber auch anabolisch wirksam sein, indem er kleinere Moleküle als Ausgangsstoffe für die anabolische Stufe II liefert.

3.3.2.2
Kohlenhydratstoffwechsel

3.3.2.2.1
Allgemeines
Kohlenhydrate oder Saccharide sind Polyhydroxyaldehyde oder

-ketone der empirischen Bruttoformel $(CH_2O)_n$ sowie deren Derivate (Lehninger (1977)). Sie werden in Mono-, Oligo- und Polysaccharide unterteilt. Monosaccharide oder Einfachzucker bestehen aus einer einzelnen Polyhydroxyaldehyd- oder -ketoneinheit. Häufigster Vertreter der Monosaccharide ist der C_6-Zucker Glucose. Über ihn verläuft die Synthese der übrigen Zucker. Oligosaccharide enthalten zwei bis zehn Monosaccharid-Einheiten, die durch glykosidische Verbindungen miteinander verknüpft sind. Polysaccharide bestehen aus langen linearen oder verzweigten Ketten aus Monosaccharid-Einheiten.

Für den meschlichen Organismus spielen die Kohlenhydrate als Energiequelle eine bedeutende Rolle. Sie stellen den größten energieliefernden Anteil in der Nahrung dar. Besondere Bedeutung kommt der Glucose zu, die in bestimmten Fällen als einziges Substrat zur Energiebildung herangezogen werden kann (Grünert (1980)).

3.3.2.2.2
Stoffwechsel der Glucose

Die Glucose und ihre phosphorylierte Form, das Glucose-6-Phosphat, nehmen eine zentrale Stellung im Stoffwechsel ein. Sie besitzen eine Schlüsselposition an der Verzweigungsstelle verschiendener Stoffwechselwege (Förster (1976)). Nach Aufnahme in die Zelle wird Glucose zu Glucose-6-Phosphat phosphoryliert. In dieser phosphorylierten Form kann Glucose die Zellmembran nicht mehr passieren und fließt -je nach Zustand der Zelle- in verschiedene Stoffwechselprozesse ein (Grünert (1980), vgl. auch die nachfolgende Abb.1):

-Glykolyse
-Hexose -Monophosphat-Stoffwechsel
-Glykogensynthese
-Rückverwandlung in freie Glucose.

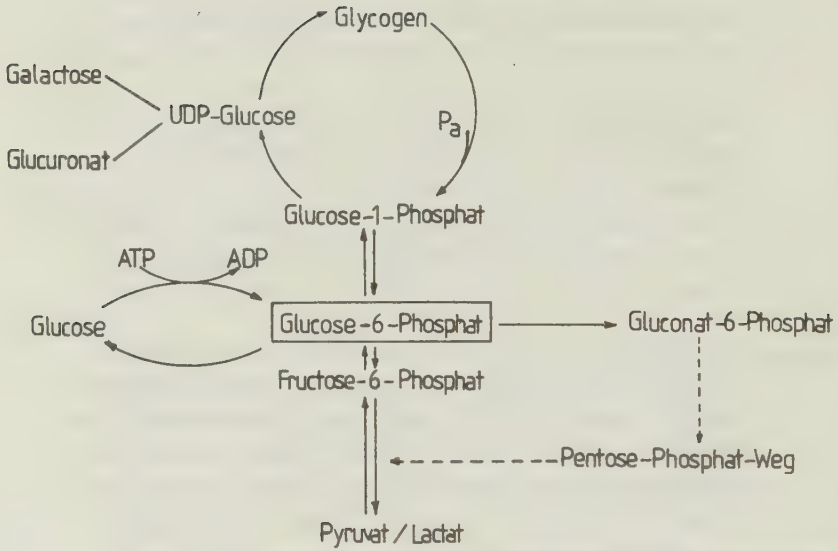


Abb.1: Die Stellung von Glucose-6-Phosphat im Glucosestoffwechsel (nach Harper (1975)).

3.3.2.2.3
Glykolyse

3.3.2.2.3.1
Allgemeines

Die im extramitochondrialen Raum der Zelle ablaufende Reaktionssequenz der Glykolyse hat das Ziel, das Glucosemolekül unter Energiegewinnung auf die Stufe von Pyruvat bzw. Lactat abzubauen. Danach werden diese Intermediate entweder zu Kohlendioxid und Wasser abgebaut oder dienen als Ausgangspunkt für eine Reihe von Biosynthesen (Harper (1975)).

Unter Glykolyse wird im eigentlichen Sinn der anaerobe Abbau der Kohlenhydrate, speziell des Glykogens im Organismus, verstanden. Da auch der aerobe Abbau über zahlreiche Stufen der Glykolysekette verläuft und sich nur durch die Verwendung der reduzierten Coenzyme und der Brenztraubensäure unterscheidet, wird der Begriff der Glykolyse zusätzlich auf den aeroben Stoffwechsel erweitert (Karlson (1974)).

Die Glykolyse wird von elf nacheinander wirksamen Enzymen katalysiert (vgl. Abb.2). Sie verläuft nach Lehninger (1977) in zwei Hauptstufen:

Stufe I: Bereitstellung von Monosacchariden und deren Umwandlung in Glycerinaldehydphosphat unter ATP-Verbrauch.

Stufe II. Redoxreaktionen mit gekoppelter ATP-Entstehung und Bildung von Lactat als Endprodukt.

Während der Glykolyse laufen drei verschiedene Arten chemischer Umwandlungen ab:

1. Reaktionen, durch die das Kohlenstoffgerüst der Glucose unter Bildung von Milchsäure als Endprodukt abgebaut wird (Weg des Kohlenstoffs).
2. Reaktionen, durch die anorganisches Phosphat zur terminalen Phosphatgruppe im ATP wird (Weg des Phosphats).
3. Eine Folge von Redoxreaktionen (Weg der Elektronen).

3.3.2.2.3.2

Reaktionsfolge der Glykolyse

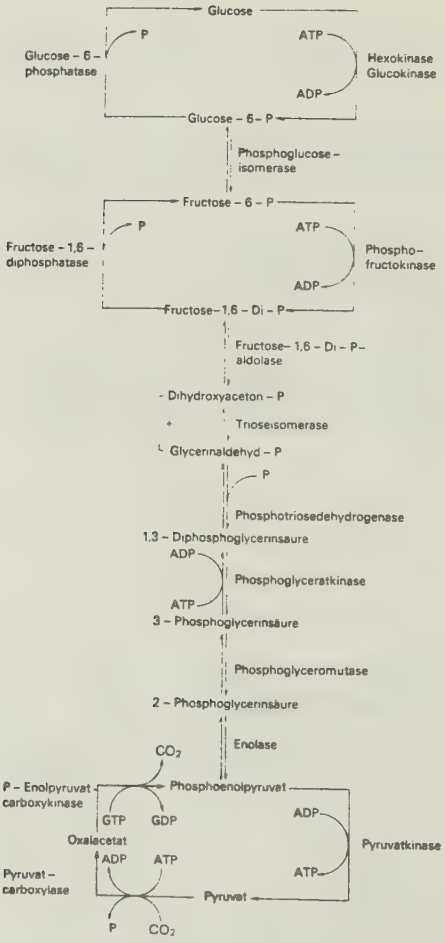


Abb.2: Aufbau und Abbau der Glucose (nach Förster (1976)).

Startreaktion der Glykolysekette ist die unter ATP-Verbrauch ablaufende Phosphorylierung des Glucosemoleküls, die durch die beiden in ihrer Spezifität verschiedenen Enzyme Hexokinase und Glucokinase katalysiert wird, wobei das wichtigere der beiden Enzyme die Hexokinase darstellt. Sie kommt in vielen Geweben vor und hat eine sehr niedrige Michaeliskonstante von ungefähr 10 µmol. Dies bedeutet, daß die Umsatzgeschwindigkeit der Phosphorylierung von Glucose an diesem Enzym immer maximalen Wert hat. Die Hexokinase katalysiert neben der Phosphorylierung von Glucose auch viele andere Hexosen wie z.B. Fructose, Mannose und Glucosamin.

Die Glucokinase, ein überwiegend in der Leber vorkommendes Enzym, deren Synthese durch Insulin in Abhängigkeit von der Kohlenhydratzufuhr gesteigert wird (Harper (1975)), kann dagegen nur Glucose phosphorylieren, wobei ihre Affinität zu Glucose sehr viel kleiner ist als die der Hexokinase, d.h. sie besitzt eine größere Michaeliskonstante. Als Cofaktor dieser Kinasereaktion ist ein zweiwertiges Kation (Mg^{2+} oder Mn^{2+}) erforderlich. ATP dient als Phosphatdonator.
Aufgrund der großen negativen Änderung der freien Energie ist die Reaktion nicht reversibel.

Das entstandene Produkt Glucose-6-Phosphat wird durch das Enzym Phosphogluco-Isomerase in Fructose-6-Phosphat und danach unter Wirkung der Phosphofructokinase in Fructose-1,6-Diphosphat umgewandelt. Der Ablauf dieser Reaktion erfordert ein weiteres Molekül ATP zur Phosphorylierung und die Anwesenheit von Mg^{2+}-Ionen. Diese Reaktion ist wiederum wegen der großen negativen Änderung der freien Energie irreversibel. Das Reaktionsprodukt Fructose-1,6-Diphosphat wird durch Aldolase in die zwei Triosephosphate Glycerinaldehyd-3-Phosphat und Dihydroxyacetonphosphat gespalten, die ihrerseits untereinander über die Triosephosphat-Isomerase im Gleichgewicht stehen. Nur Glycerinaldehyd-3-Phosphat wird weiter glykolytisch abgebaut.

In der zweiten Stufe der Glykolyse erfolgt die eigentliche Energiegewinnung. Glycerinaldehyd-3-Phosphat wird unter der katalytischen Wirkung von Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase

durch NAD^+ oxidiert und durch anorganisches Phosphat zu 1,3-Diphosphoglycerat phosphoryliert, das seine energiereiche Phosphatgruppe auf ADP unter Bildung von ATP und 3-Phosphoglycerat überträgt. Katalysierendes Enzym dieser Reaktion ist Phosphoglyceratkinase. 3-Phosphoglycerat wird durch Phosphoglyceratmutase zu 2 Phosphoglycerat isomeriert. Cofaktor dieser Reaktion ist Mg^{2+}. 2-Phosphoglycerat wird unter Wirkung der Enolase und Mg^{2+} oder Mn^{2+} als Cofaktor durch Wasserabspaltung in die energiereiche Phosphatbindung Phosphoenolpyruvat überführt, das schließlich seine energiereiche Phosphatgruppe auf ADP überträgt. Das dabei freiwerdende Pyruvat kann entweder über den Citratzyklus oxidiert werden oder, entsprechend dem Redoxzustand der Zelle, durch Lactatdehydrogenase zu Lactat reduziert werden. Wasserstoffdonator ist das bei der Triosephosphat-Dehydrierung gebildete NADH. Die Reoxidation von NADH bei der Lactatbildung gestattet, daß die Glykolysekette auch in Abwesenheit von Sauerstoff uneingeschränkt ablaufen kann, da genügend NADH für die Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase-Reaktion gebildet wird.

Die meisten Reaktionen der Glykolysekette sind grundsätzlich umkehrbar. Drei Schritte, nämlich die Hexokinase (Glucokinase)-, die Phosphofructokinase- und die Pyruvatkinasereaktion, sind jedoch stark exergonisch und deswegen unter physiologischen Bedingungen irreversibel. Gewebe, die zur Glucosesynthese, also zur Gluconeogenese, fähig sind, besitzen Enzymsysteme, die diese Schritte umgehen (Lehninger (1977), Karlson (1974), Buddecke (1974), Harper (1975), Jungermann (1980)).

3.3.2.2.4

Die Gluconeogenese

Die Gluconeogenese stellt den umgekehrt verlaufenden Prozeß des glykolytischen Abbauweges der Glucose dar, nämlich die Überführung von Pyruvat bzw. Lactat in Glucose. Sie stellt die Versorgung des Organismus mit Glucose sicher, wenn Kohlenhydrate nicht in ausreichenden Mengen mit der Nahrung aufgenommen werden (Harper (1975)).

Die meisten Reaktionen dieses Biosyntheseweges von Pyruvat zur Glucose werden von Enzymen des Glykolyse-Prozesses katalysiert, erfolgen also durch bloße Umkehr der Glykolyse (Lehninger (1977)). Aufgrund energetischer Barrieren müssen jedoch folgende drei Reaktionsschritte durch spezifische Reaktionen umgangen werden:

1. Die Überführung von Pyruvat in Phosphoenolpyruvat. Durch das Enzym Pyruvat-Carboxylase wird Pyruvat in Anwesenheit von ATP, Biotin und CO_2 in Oxalacetat umgewandelt und nach Transformation in Malat ins Zytosol zurücktransportiert und erneut umgewandelt. Diese Umwandlung ist erforderlich, da das intramitochondrial entstandene Reaktionsprodukt Oxalacetat für die mitochondriale Membran nicht permeabel ist.

2. Die Umwandlung von Fructose-1,6-Diphosphat in Fructose-6-Phosphat. Diese Reaktion wird durch das spezifische Enzym Fructose-1,6-Diphosphatase katalysiert.

3. Die Rückführung von Glucose-6-Phosphat in Glucose unter Einwirkung der spezifischen Phosphatase Glucose-6-Phosphatase.

Auch glucoplastische Aminosäuren finden Anschluß an diesen Stoffwechselweg. Sie werden nach Transaminierung oder Desaminierung in Pyruvat oder Zwischenprodukte des Citratzyklus umgewandelt, die dann in Oxalacetat überführt werden können.

3.3.2.3
Regulationsmechanismen des Kohlenhydratstoffwechsels und seine Wechselbeziehungen zum Intermediärstoffwechsel

Zur Aufrechterhaltung konstanter Blutglucosespiegel ist es erforderlich, daß die beiden in entgegengesetzter Richtung verlaufenden Stoffwechselwege der Glykolyse und der Gluconeogenese sowie der übrigen hier einmündenden Hauptwege des Glucosestoffwechsels (Glykogenolyse, Hexose-Monophosphat-Weg, Glykogensynthese) einem Regulationsprinzip unterliegen. Dies wird zum einen Teil dadurch erreicht, daß die anabolen und katabolen Stoffwechselströme durch verschiedene Enzyme katalysiert werden, die

nach dem Prinzip der getrennten Kompartimentierung in verschiedenen Zellbereichen lokalisiert sind. Dadurch können diese z. T. über dieselben Zwischenprodukte verlaufenden Stoffwechselwege gleichzeitig und voneinander unabhängig bestritten werden (Lehninger (1977)).

Die Regulation der Glykolyse erfolgt über das allosterische Schrittmacherenzym Phosphofructokinase auf der Stufe von Fructose-6-Phosphat zu Fructose-1,6-Diphosphat. Phosphofructokinase ist ein multivalentes Regulatorenzym, dessen Aktivität durch ADP und Phosphat stimuliert, durch ATP und Citrat jedoch gehemmt wird, wobei dem Quotienten /ATP/ADP/ entscheidende Bedeutung zukommt. Ist er groß, so wird das Enzym stark gehemmt, ist er klein, so zeigt es hohe Aktivität. Da der Quotient während der mit der Atmung gekoppelten Phosphorylierung infolge der hohen Affinität der Mitochondrien für ADP stets groß ist, wird unter diesen Bedingungen die Phosphofructokinase "abgeschaltet" und damit die Glykolyserate stark gesenkt. Die der Phosphofructokinasereaktion vorangehenden Intermediate sammeln sich an, während die aus ihr hervorgehenden Produkte in ihren Konzentrationen absinken.

Neben dem Schrittmacherenzym Phosphofructokinase gibt es noch weitere Angriffspunkte für regulatorische Eingriffe in der Kontrolle der Steuerung des Zusammenwirkens von Glykolyse und Atmung. Das vom Tricarbonsäurecyclus gebildete Citrat senkt als Inhibitor der Phosphofructokinase die Glykolyserate und verringert so den Vorrat des Brennstoffes Acetyl-CoA. Auch die Hexokinase-Reaktion gibt die Möglichkeit für regulatorische Eingriffe in den Glykolyse-Prozeß. Sie wird durch ihr eigenes Produkt Glucose-6-Phosphat, das als negativer Modulator wirkt, stark gehemmt. Ein weiterer Mechanismus zur Hemmung der Glykolyse durch die Atmung beruht (Lehninger (1977)) darauf, daß die Mitochondrien einerseits und die Glykolyse-Enzyme Phosphoglycerat-Kinase und Pyruvat-Kinase andererseits um das zur Verfügung stehende ADP konkurrieren. Da die Mitochondrien-Enzyme eine sehr viel größere Affinität zum ADP als die Glykolyse-Enzyme besitzen, verursachen sie einen Mangel an Phosphat-Akzeptoren und drosseln damit die Glykolyse.

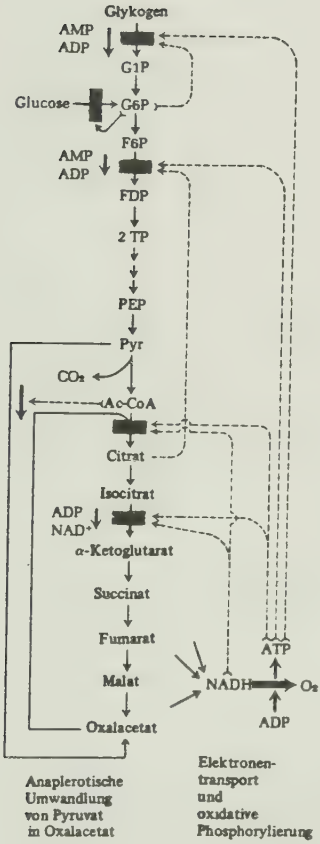


Abb. 3:
Überblick über wichtige Mechanismen zur Regulierung von Glykolyse und Atmung (nach Lehninger (1977)). Die gestrichelten Pfeile zeigen den Ursprung der Rückkopplungsinhibitoren (ATP, NADH, Citrat, Glucose-6-Phosphat), während die Blöcke die Stellen der Rückkopplungshemmung kennzeichnen. Die Wirkungsorte stimulierender Modulatoren (AMP, ADP, Acetyl-CoA) sind durch kräftige Pfeile parallel zu den schwarzen Reaktionspfeilen gekennzeichnet.

Im Falle reichlicher Kohlenhydratzufuhr kommt es zu gesteigertem Durchfluß durch die Glykolyse-Kette. Das so gesteigerte Substratangebot kann für die Lipogenese bzw. Endoxidation zur Energiegewinnung verwendet werden. Im Zustand des Kohlenhydratmangels muß Glucose für diejenigen Gewebe synthetisiert werden, die obligat auf die Glucoseoxidation zur Energiegewinnung angewiesen sind (Zentralnervensystem, Erythrozyten, Nierenmark). Die übrigen, nur fakultativ Glucose oxidierenden Gewebe (Leber, Muskulatur, Fettgewebe), greifen auf die Oxidation anderer Energiequellen, vor allem Fettsäuren, zurück. Der daraus resultierende Anstieg von Citrat und Acetyl-CoA führt zu einer Hemmung des Schrittmacher-Enzyms der Glykolyse,der Phosphofructokinase und desEnzyms Pyruvatdehydrogenase, welches Pyruvat, das Endprodukt der Glykolyse, in die aktivierte Essigsäure, das Acetyl-CoA, überführt. Infolge Anhäufung beider Metabolite kommt es zum Anstieg des Glucose-6-Phosphatspiegels, der wiederum zu einer Blockierung der Glucose bzw. Hexokinasereaktion führt. Auf diese Weise kann es vor allem bei stark gesteigerter Fettsäureoxidation zu einem nahezu vollkommenen Erliegen des Substratdurchsatzes durch die Glykolyse-Kette kommen.

In bezug auf die Gluconeogenese aktiviert das durch die beta-Oxidation vermehrt anfallende Acetyl-CoA die Pyruvatcarboxylase. So kommt es zu einer Mehrbildung von Oxalacetat, das das Ausgangsprodukt für die Glucoseneubildung darstellt (Harper (1975)).

3.3.3

Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch LORAZEPAM

In der Literatur gibt es eine Vielzahl von Veröffentlichungen über die Wirkungsweise der in der Anästhesie gebräuchlichen Medikamente auf den Stoffwechsel. Dabei kommt den Kohlenhydraten, insbesondere der Glucose und ihrer Depotform, dem Glykogen, eine zentrale Stellung im Intermediärstoffwechsel zu, da die vom Gehirn benötigte Energie fast ausschließlich durch Glucose gedeckt wird (Opitz (1962), Mc.Ilwain (1959), Quastel (1961)). 40 Prozent dieser aus Glucose gewonnenen Energie werden dabei für Ionentransportmechanismen zur Aufrechterhaltung der funktionellen Aktivität des Gehirns benötigt (Whittam (1961), Bachelard (1966)).

Die von den zentral dämpfenden Pharmaka hervorgerufenen Stoffwechselwirkungen können auf verschiedenen Wegen zustande kommen. Zum einen können sie direkt in den Metabolismus eingreifen, zum anderen kann es auf indirektem Wege, z.B. über eine Veränderung der hormonellen Stoffwechsellage infolge Stimulierung des Hypothalamus - Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Systems oder des vegetativen Nervensystems, zu metabolischen Veränderungen im Organismus kommen. Weiterhin kann eine Beeinflussung des Stoffwechsels auch über Membranen auf physikalisch-chemischem, physikalischem oder elektrischem Wege erfolgen (Kety (1965)).

Die bekannteste Veränderung im Kohlenhydratstoffwechsel nach Anwendung des Inhalationsnarkotikums Diäthyläther ist die Hyperglykämie, über die als einer der ersten Seelig (1905) berichtet. Auch Ravdin (1938), Foldes (1950) und Bunker (1951) beobachteten während Äther- und Cyclopropan-Narkosen diese Hyperglykämie, stellten aber gleichzeitig eine Erhöhung der Serumspiegel von Lactat und Pyruvat sowie von Citratcyclus-Intermediaten fest. Als Ursache dieser Stoffwechselveränderungen wurde eine Senkung des Energie-Stoffwechsels im zentralen Nervensystem auf ein Niveau vermutet, das die Aufrechterhaltung seiner funktionellen Aktivität nicht ermöglicht (Bunker (1963)).

Die Hyperglykämie sowie die Erhöhung der Serumspiegel von Pyruvat und Lactat unterbleibt im Tierversuch, wenn bei den Tieren eine Adrenalektomie bzw. eine totale Sympathikusblockade durchgeführt wurde (Brewster (1952)). Daraus wurde geschlossen, daß die Hyperglykämie am ehesten durch eine Sympathikusaktivierung mit Freisetzung von Katecholaminen verursacht wird (Bunker (1963)). Dieser Anstieg der Katecholamine während Äther- und Cyclopropan-Narkosen konnte nachgewiesen werden, wobei eine quantitative Beziehung zwischen inhalierter Ätherkonzentration und der Plasmakonzentration von Noradrenalin festgestellt wurde (Price (1959), Millar (1961), Black (1969)).

In bezug auf die zentral dämpfenden Pharmaka scheinen jedoch unterschiedliche Wirkungsmechanismen zu bestehen.

So konnte für Chlorpromazin eine direkte Stoffwechselwirkung nicht ausgeschlossen werden, da die Hyperglykämie durch Adrenalektomie nicht verhindert wird (Opitz (1962), Sobotka (1958)). Bei Applikation von Reserpin und Chlordiazepoxid dagegen scheint die Nebenniere beteiligt zu sein, da Adrenalektomie die Hyperglykämie beseitigt (Opitz (1962), Westermann (1961)), so daß bei diesen Medikamenten eine Blockierung des sympathiko-adrenalen Systems nicht ausgeschlossen werden kann.

Die Mehrzahl der Patienten, die sich einer Operation unterziehen, stehen unter präoperativem Angst- und Spannungszustand, wie Oyama (1969) a+b und Corman (1958) an über 80 % nicht prämedizierter Patienten nachweisen konnten. Unter diesen Streßbedingungen kommt es zu einer Aktivierung des sympathiko-adrenalen Systems mit vermehrter Ausschüttung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin aus dem Nebennierenmark sowie von Noradrenalin aus den postganglionären synaptischen Neuren, die den Kohlenhydratstoffwechsel und Fettstoffwechsel wesentlich beeinflussen. Adrenalin bewirkt über eine Aktivierung der Leber- und Muskelphosphorylase und der Lipase des Fettgewebes bzw. der peripheren Organe eine Erhöhung der Konzentration von Glucose, Lactat und der freien Fettsäuren im Blut. Die Aktivierung der Phosphorylase erfolgt über das Adenylcyclasesystem. Unter Wirkung der Phosphorylase wird in Leber und Muskel aus Glykogen in vermehrtem Maße Glucose-1-Phosphat freigesetzt, das in der Leber nach Umwandlung in Glucose-6-Phosphat und hydrolitischer Abspaltung des Phosphatrestes als freie Glucose ins Blut abgegeben wird. In der Muskulatur wird Glykogen wegen Fehlens der Glucose-6-Phosphatase bis zum Lactat abgebaut, das dann ins Blut übertritt. Im Fettgewebe führen die Katecholamine über eine erhöhte c-AMP-Konzentration zu einer Aktivierung der Fettgewebslipase mit Zunahme der freien Fettsäuren durch Spaltung der Triglyceride. Diese freien Fettsäuren werden über die beta-Oxidation zu Acetyl-CoA abgebaut, das dann in den Citratcyclus eingeschleust wird.
Gleichzeitig kommt es unter der psychischen Belastung über nervöse Impulse des limbischen Systems zu einer vermehrten Ausschüttung von Glucocorticoiden über das Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-System mit Freisetzung des Polypeptids CRF

(Corticotropin-Releasing-Factor) aus den Nervenendigungen des Hypothalamus, das auf dem Blutweg in die Hypophyse gelangt, hier zu einer ACTH-Ausschüttung führt und ihrerseits eine erhöhte Glucocorticoid-Produktion in der Nebennierenrinde bewirkt. Die Glucocorticoide führen in der Leber zu einer Steigerung der Gluconeogenese. Die gleichzeitige Förderung der Glykogenolyse in der Leber und eine Hemmung des oxidativen Glucoseverbrauchs in den Zellen führt zu einer Zunahme der Blutglucose, zum sogenannten adrenalen oder Steroid-Diabetes. Weitere Stoffwechselwirkungen sind der mit der Gluconeogenese verbundene Eiweißabbau bzw. Proteinkatabolismus mit negativer Stickstoffbilanz und die Fettmobilisation aus den Fettdepots sowie eine Hemmung der Insulinsekretion, wodurch die Lipolyse verstärkt wird (Rein (1976), Lullies (1974), Bühlmann (1976), Van Brunt (1963), Gravenstein (1964)).

Diese streßinduzierten Stoffwechselwirkungen mit erhöhten Katecholamin-, ACTH- und Cortisolspiegeln im Plasma (Price (1959), Millar (1961), Black (1969), Oyama (1968)a + b, Magbagbeola (1974)b) unterstreichen die Bedeutung einer sedierend wirkenden Prämedikation. Diese soll durch Sympathikolyse zu Streßminderung und zu Ataraxie (Zustand seelischer Ausgeglichenheit) führen (Zenglein (1977), Vontin (1976)).

Unter Barbituratprämedikation konnte eine Dämpfung der Sympathikusaktivität mit Abfall des freien Plasmacortisols nachgewiesen werden (Price (1963)). Entsprechendes gilt für Benzodiazepine. Oyama (1969)a fand nach präoperativer Applikation von Diazepam und Nitrazepam eine Senkung des Plasmacortisolspiegels gegenüber einer Placebo-Vergleichsgruppe.

Die Sympathikusaktivierung scheint jedoch nicht die einzige Ursache der erhöhten Blutzuckerspiegel zu sein. Aufgrund der festgestellten Hyperglykämie sowie der gleichzeitigen Erhöhung des anorganischen Phosphates im peripheren Blut wird von Bunker (1963) eine Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung angenommen, die zu einer Hemmung der Aufnahme von Glucose in das Zellinnere führt. Defekte des Glucosetransportes durch die Zell-

membran oder eine Beeinträchtigung der nachfolgenden Phosphorylierung unter Äther und Cyclopropannarkose vermutete schon Henneman (1961). Ähnlich äußert sich Schweizer (1967), die als Erklärung für den erhöhten Lactatspiegel nach Äthernarkose eine Depression des mitochondrialen Elektronentransports oder eine Depression im Glycerophosphat- bzw. Acetoacetat-beta-Hydroxybutyratshuttle für den Transport reduzierter Äquivalente durch die mitochondriale Zellmembran annimmt. Brunner (1963) konnte nachweisen, daß der isolierte Skelettmuskel unter Äthereinwirkung seine Glucoseaufnahme vermindert. Danach wäre also der Glucoseanstieg auf eine verminderte periphere Utilisation zurückzuführen.

Aufgrund des oben gesagten kann für ein bestimmtes Pharmakon nicht entschieden werden, über welchen Wirkmechanismus (direkte, indirekte Wirkung mit Aktivierung des Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Systems oder Membranwirkung) die beobachtete Stoffwechselveränderung zustande kommt. Wahrscheinlich ist es ein Zusammenspiel von gleichzeitig ablaufenden direkten und indirekten Mechanismen, die diese Stoffwechseländerungen bewirken.

Veröffentlichungen über die Wirkung zentral dämpfender Pharmaka auf den Kohlenhydratstoffwechsel entstammen überwiegend Tierversuchen.

Rutishauser (1963) fand nach Verabreichung des Benzodiazepins Chlordiazepoxid in relativ hoher Dosierung (30 mg/kg Körpergewicht i.p.) einen erheblichen Anstieg der intrazellulären Glucose sowie einen diskreten Abfall des intrazellulären Pyruvats im Rattenhirn. Auch Young (1969) stellte nach Gabe von Diazepam (Dosierung 1 - 20 mg/kg Körpergewicht i.p. oder p.o.) gleichlaufende Veränderungen der Kohlenhydratstoffwechselparameter im Mäusehirn fest, mit einem dosisabhängigen Glucoseanstieg bei gleichzeitiger Lactat- und Pyruvatverminderung. Gey (1973) untersuchte die Wirkung des Chlordiazepoxids (Dosierung 20 mg/kg Körpergewicht i.p.) und Diazepams (Dosierung 4 mg/kg Körpergewicht i.p.) auf den Kohlenhydrat- und Lipidstoffwechsel bei Ratten.

Beide Substanzen verursachten in dieser äquivalenten Dosierung gleichlaufende Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel. Dabei fand er einen kurzfristigen, statistisch signifikanten Anstieg der Glucose (der geringer ausgeprägt ist als bei der von Rutishauser (1963) gewählten Dosierung von 30 mg/kg Körpergewicht Chlordiazepoxid i.p. bei Ratten) bei gleichzeitig unverändertem Glucose-6-Phosphat und Fructose-6-Phosphat, vorübergehend leicht erhöhtem Fructose-1,6-Diphosphat sowie nicht signifikant erniedrigtem Pyruvat und Lactat.
Die unveränderten Werte von Glucose-6-Phosphat und Fructose-6-Phosphat deuten darauf hin, daß Benzodiazepine zu keiner Beeinflussung des Substratdurchsatzes durch die Glykolysekette i.S. einer Hemmung der daran beteiligten Enzyme Hexokinase und Phosphofructokinase führen (Balázs (1970)). Der Glucoseanstieg resultiert aus einer gesteigerten Aufnahme von Glucose in die Hirnzellen und/oder einer Reduktion des Glucosestoffwechsels. Der mit der Glucoseerhöhung verbundene Anstieg von Fructose-1,6-Diphosphat wird i.S. eines gesteigerten Glykolysedurchsatzes gedeutet (Gey (1973)).

Im Gegensatz dazu ist die Wirkung der Barbiturate auf den Kohlenhydratstoffwechsel nicht einheitlich. Beschrieben wurde sowohl eine Senkung (Estler (1961)) als auch eine Erhöhung des Blutzuckers (Hasselblatt (1961)). Rutishauser (1963) fand für Barbiturate (Phenobarbital) und Neuroleptica (Chlorpromazin) einen Anstieg der intrazellulären Glucose. Unterschiedlich war jedoch das Verhalten von Pyruvat und Lactat. Während Chlorpromazin zu einem Anstieg von Lactat und Pyruvat führt, kommt es nach Gabe von Phenobarbital zu einem Abfall dieser beiden Parameter. Diese Verschiedenheit ist möglicherweise Folge unterschiedlicher Beeinflussung des vegetativen Nervensystems durch diese Pharmaka, sie kann aber auch dosisbedingt sein (Rutishauser (1963)).

Als Ursache der Blutzuckererhöhung kann für Neuroleptika (Gey (1965)) und für Barbiturate (Rutishauser (1963), Bunker (1963), Gey (1965), Chapman (1978)) eine direkte Beeinflussung der Glykolyse durch Hemmung der Schlüsselenzyme angenommen werden (Gey (1965)).

Angriffspunkt der Neuroleptika ist die Hexokinase, Angriffspunkt der Barbiturate ist die Phosphofructokinase.

Vontin (1978), der den Einfluß von Flunizetrapam (Rohypnol^{R}) auf den Kohlehydrat- und Lipidstoffwechsel beim Menschen untersuchte, fand in der Dosierung 0,5 - 2 mg/Patient unveränderte Blutkonzentrationen von Glucose, einen geringgradigen, nicht signifikanten Abfall von Fructose-1,6-Diphosphat sowie eine signifikante Abnahme der Konzentrationen von Dihydroxyacetonphosphat, Pyruvat und Lactat. Unter Berücksichtigung der beobachteten Serumverdünnung mit erniedrigten Hämoglobin- und Hämatokritwerten sowie einer Kalium- und Gesamtproteinerniedrigung deuten die unveränderten Glucosewerte in Wirklichkeit auf einen geringgradigen Glucoseanstieg hin. Als Ursache dieser Serumverdünnung mit Einströmen von interstitieller Flüssigkeit in den intravasalen Raum wird eine durch Sympathikolyse bedingte Vasodilatation vermutet. Flunitrazepam führt über eine zentrale Dämpfung zu einer allgemeinen Stoffwechselsenkung mit Erniedrigung des Gesamtumsatzes ("Reaktionsprinzip der Sympathikolyse"), so daß eine geringgradige Senkung dieser Stoffwechselparameter als eine dem Bedarf angepaßte Drosselung verstanden werden könnte. Für diese These sprechen die von Vontin (1978) festgestellte verminderte Sauerstoffausschöpfung des venösen Blutes, der verminderte myokardiale Sauerstoffverbrauch (Seitz (1977)) und die Reduzierung des Grundumsatzes (Schmitz (1978)).

Untersuchungen von Magbagbeola (1974)a, der LORAZEPAM in der Regionalanästhesie als orales Prämedikament in der Dosierung 2 mg testete, fand einen deutlichen Abfall des Plasmacortisols und des Blutzuckers im Vergleich zur Placebogruppe. Die Veränderung ist Ausdruck der bereits oben beschriebenen anxiolytischen Potenz von LORAZEPAM und der damit einhergehenden neurovegetativen Stabilisierung.

Feller (1983), die Stoffwechseluntersuchungen zum Citratcyclus nach LORAZEPAM-Prämedikation durchführte, konnte keine Beeinflussung des Citratcyclus nach LORAZEPAM-Injektion feststellen. Die von ihr unverändert vorgefundene Aktivität der Pyruvatkinase weist auf eine fehlende Beeinflussung der Glykolyse hin. Der Beweis konnte jedoch nicht erbracht werden, da keine weiteren Schlüsselenzyme bestimmt wurden.

3.4
Beeinflussung der vegetativen Funktionen

3.4.1
Allgemeines

Da der Wert eines Pharmakons im klinischen Routinebetrieb durch die Sicherheit seiner Anwendung geprägt wird, ist es erforderlich, neben den erwünschten auch die unerwünschten Wirkungen zu untersuchen. Dabei stellen eventuelle Beeinflussungen der vitalen Funktionen, d.h. Herz, Kreislauf und Atmung, im Vordergrund. Da zwischen der geforderten Wirkung und der unerwünschten Begleiterscheinung eine strenge Dosis-Wirkungsrelation besteht, sind diese unerwünschten Begleiterscheinungen bei Anwendung der üblichen klinischen Dosierung zu erfassen (Schmitz (1978)).

3.4.2
Kardiovaskuläre Wirkungen

Die kardiovaskulären Wirkungen von LORAZEPAM nach i.v.-, i.m.- und oraler Gabe in unterschiedlicher Dosierung wurden von Elliott (1971) und Comer (1973) anhand der hämodynamischen Parameter Herzfrequenz, Blutdruck (Rückenlage und 70°-Schräglage), peripherer Gefäßwiderstand sowie Schlagvolumen eingehend untersucht. Die Dosierung wurde zwischen 2 bis 9 mg gewählt. Beide Autoren kamen zu dem Ergebnis, daß selbst bei der hohen Dosierung von 9 mg i.v. es zu keiner signifikanten Änderung der untersuchten Parameter kam. Eine direkte vasodilatatorische Wirkung von LORAZEPAM auf das Gefäßsystem konnte aufgrund eines unveränderten peripheren Widerstandes ausgeschlossen werden. Die Adaptationsmechanismen des Herzens an die veränderten Kreislaufbedingungen bei Aufrichtung des Körpers von der Rückenlage in die 70°-Schräglage waren im ge-

nannten Dosisbereich völlig intakt und entsprachen den Werten bei Kontrollpersonen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Cremonesi (1974), Magbagbeola (1974)aund Leube (1971), die zwar geringfügige Schwankungen von Herzfrequenz und Blutdruck feststellten, die aber nicht signifikant waren. Sie lassen sich am ehesten durch die sedierenden Eigenschaften von LORAZEPAM erklären (Magbagbeola (1974)).

Impedanzkardiografische Messungen des Herzminutenvolumens zeigen ebenfalls keine signifikanten Änderungen (Knapp (1974)).

3.4.3
Respiratorische Wirkungen

Im Gegensatz zu den Opiaten, die eine erhebliche Atemdepression, mit Herabsetzung der Empfindlichkeit des Atemzentrums gegenüber der CO_2-Spannung bzw. der H^+-Ionen-Konzentration im Blut, besitzen, wurden nach LORAZEPAM-Gabe nur geringe Auswirkungen auf die Atmung beobachtet (Bader (1973), Cremonesi (1974), Cormack (1976), Dundee (1976)).

Knapp (1974) konnte nach i.m.-Gabe von LORAZEPAM (5 mg) keine negativen Auswirkungen auf die Atmung bzw. eine Atemdepression feststellen. Auch mit Hilfe der Messung der Atemantwort auf CO_2, die als sehr empfindliche Methode zur Bestimmung von Medikamenteneinflüssen auf die Atmung angesehen wird, konnten Dodson (1976) und Gasser (1975) keine signifikanten atemdepressorischen Wirkungen feststellen. Bosch (1981) konnte zwar nach i.v.-Gabe von 4 mg sowie 6 mg LORAZEPAM im Rückatmungsversuch eine signifikante Verminderung des Atemminutenvolumenwertes bei 0-Vol% CO_2 feststellen, die jedoch bei höheren CO_2-Konzentrationen wieder zurückging. Eine verminderte Atemantwort auf erhöhte CO_2-Stimuli, als Ausdruck einer zentralen Atemdepression, war also nicht nachzuweisen.

Das für LORAZEPAM ermittelte Ergebnis trifft auf die anderen Benzodiazepin-Vertreter, Diazepam und Flunitrazipam, nicht zu.

Für Diazepam fanden De Blasi (1973) und Hüttemann (1969) eine kurzfristige atemdepressorische Wirkung, die Dundee (1970)a jedoch eher einer muskelrelaxierenden Wirkung des Diazepams als einem depressorischen Effekt auf das Atemzentrum zurückführt, da die CO_2-Antwortkurven unverändert blieben.

Für Flunitrazepam konnte mit steigender Dosierung und Injektionsgeschwindigkeit eine atemdepressorische Wirkung nachgewiesen werden (Schmitz (1978)).

3.5
Beeinflussung des ZNS

Im Tierversuch an Affen, bei denen mit LORAZEPAM eine dem Menschen vergleichbare Sedierung erzeugt wurde, fand Rockoff (1980) eine verminderte Cerebraldurchblutung sowie einen verminderten Cerebralstoffwechsel mit reduzierter Metabolismusrate von Glucose. Eine Hypoxie oder eine Ischämie war unter diesen Bedingungen nicht aufgetreten. Auch Diazepam führt zu einer herabgesetzten Hirndurchblutung sowie zu einem herabgesetztem Hirnstoffwechsel, wie Maekawa (1974) im Tierversuch nachweisen konnte.

Im EEG kommt es zu den für zentral dämpfende Pharmaka typischen EEG-Veränderungen (Comer (1973), Elliott (1971)). Das periphere Nervensystem scheint nicht direkt beeinflußt zu werden. Vielmehr wird eine indirekte Wirkung über das Zentralnervensystem vermutet. Die Wirkung im Zentralnervensystem klingt relativ rasch ab (nach ca. 4 Stunden), obwohl Messungen der Konzentration von LORAZEPAM i.Serum bzw. im Hirn noch über längere Zeit hohe Werte aufweisen. Daraus kann auf die Entwicklung einer akuten Toleranz im Zentralnervensystem geschlossen werden (Elliott (1971)).

Die Wirkungsweise von LORAZEPAM im ZNS ist bereits in Abschnitt 3.2.4 ausführlich dargestellt worden.

4. Ergebnisse

4.1 Konzentrationen vor und nach intravenöser Injektion von 4 mg LORAZEPAM

Tabelle 1: Konzentration der Glucose im Blut (mMol/ml)

Vp	0 - Min.	5 - Min.	30 - Min.	60 - Min.
01	4,670	3,740	3,920	4,190
02	4,580	5,030	5,120	5,270
03	4,560	4,560	4,510	4,680
04	4,200	4,830	4,170	4,120
05	4,010	4,220	3,660	4,280
06	3,420	3,660	3,730	3,610
07	4,130	4,590	3,980	3,790
08	4,130	4,190	3,510	3,840
09	4,550	4,460	3,880	3,980
10	4,780	5,750	4,770	5,030
11	4,750	4,810	4,640	5,010
12	4,380	4,910	4,010	4,370
13	4,130	4,120	4,120	4,010
14	4,020	4,290	4,360	4,640
15	5,330	4,850	4,980	5,590
16	3,690	4,090	4,010	3,810
17	4,610	4,310	4,020	3,800
18	3,630	4,020	3,700	3,880
19	3,390	3,790	3,470	3,900
20	3,870	3,830	3,800	3,850
21	3,860	3,860	3,900	3,690
MW	4,223	4,377*	4,108*	4,254
S	0,494	0,523	0,463	0,568

MW = Mittelwert = $\bar{x}$

S = Standardabweichung

Vp = Versuchsperson

Min = Minute

* signifikanter Abfall der Blutglucose vom 5-Minuten- zum 30-Minutenwert bei Signifikanzniveau von 5 %

Tabelle 2: Serum-Konzentration von Glucose-6-Phosphat (µMol/ml)

Vp	0 - Min.	5 - Min.	30 - Min.	60 - Min.
01	0,006	0,003	0,006	0,007
02	0,003	0,006	0,006	0,003
03	0,014	0,014	0,010	0,010
04	0,023	0,029	0,017	0,020
05	0,020	0,050	0,016	0,023
06	0,043	0,043	0,031	0,043
07	0,043	0,057	0,066	0,057
08	0,003	0,004	0,004	0,001
09	0,017	0,023	0,017	0,023
10	0,006	0,000	0,000	0,000
11	0,023	0,023	0,023	0,020
12	0,014	0,020	0,023	0,014
13	0,005	0,003	0,002	0,003
14	0,021	0,014	0,014	0,014
15	0,000	0,000	0,000	0,000
16	0,068	0,060	0,046	0,057
17	0,014	0,009	0,014	0,009
18	0,029	0,037	0,037	0,029
19	0,023	0,020	0,020	0,014
20	0,014	0,011	0,006	0,014
21	0,023	0,020	0,006	0,023
MW	0,020	0,021	0,017	0,018
S	0,016	0,019	0,016	0,017

MW = Mittelwert = $\bar{x}$

S = Standardabweichung

Vp = Versuchsperson

Min = Minute

Tabelle 3: Serum-Konzentration von Fructose-6-Phosphat (µMol/ml)

Vp	0 - Min.	5 - Min.	30 - Min.	60 - Min.
01	0,008	0,006	0,000	0,020
02	0,000	0,000	0,000	0,000
03	0,014	0,021	0,011	0,014
04	0,011	0,014	0,009	0,009
05	0,011	0,020	0,014	0,017
06	0,057	0,042	0,054	0,042
07	0,006	0,008	0,020	0,009
08	0,002	0,002	0,001	0,003
09	0,020	0,009	0,011	0,006
10	0,000	0,000	0,000	0,000
11	0,008	0,011	0,014	0,008
12	0,020	0,028	0,014	0,020
13	0,001	0,000	0,000	0,000
14	0,000	0,000	0,004	0,000
15	0,000	0,000	0,000	0,000
16	0,025	0,042	0,042	0,034
17	0,028	0,020	0,024	0,031
18	0,009	0,006	0,000	0,000
19	0,014	0,011	0,020	0,020
20	0,011	0,000	0,008	0,000
21	0,023	0,020	0,006	0,023
MW	0,013	0,012	0,012	0,012
S	0,013	0,013	0,014	0,013

MW = Mittelwert = $\bar{x}$

S = Standardabweichung

Vp = Versuchsperson

Min = Minute

Tabelle 4: Serum-Konzentration von Fructose-1,6-Diphosphat (µMol/ml)

Vp	0 - Min.	5 - Min.	30 - Min.	60 - Min.
01	0,003	0,000	0,000	0,000
02	0,000	0,000	0,000	0,007
03	0,004	0,000	0,003	0,006
04	0,000	0,000	0,000	0,000
05	0,000	0,000	0,000	0,000
06	0,003	0,000	0,000	0,002
07	0,000	0,000	0,000	0,003
08	0,007	0,014	0,011	0,014
09	0,008	0,007	0,008	0,007
10	0,004	0,006	0,007	0,010
11	0,000	0,000	0,000	0,000
12	0,000	0,000	0,000	0,000
13	0,000	0,000	0,000	0,000
14	0,000	0,000	0,000	0,000
15	0,000	0,000	0,000	0,000
16	0,000	0,007	0,000	0,000
17	0,000	0,000	0,000	0,000
18	0,007	0,007	0,008	0,007
19	0,003	0,004	0,006	0,007
20	0,011	0,000	0,008	0,000
21	0,023	0,020	0,006	0,023
MW	0,003	0,003	0,003	0,004
S	0,006	0,005	0,004	0,006

MW = Mittelwert = $\bar{x}$

S = Standardabweichung

Vp = Versuchsperson

Min = Minute

Tabelle 5: Serum-Konzentration von 2,3-Diphosphoglycerat (µMol/ml)

Vp	0 - Min.	5 - Min.	30 - Min.	60 - Min.
01	2,447	1,931	2,139	2,216
02	2,008	2,046	1,870	2,016
03	1,846	1,908	1,970	1,908
04	1,854	1,715	1,731	1,723
05	2,493	2,385	2,408	2,308
06	2,223	2,185	2,093	2,069
07	2,008	1,746	1,815	1,792
08	1,746	1,777	1,669	1,661
09	2,185	2,139	1,846	1,954
10	2,139	1,885	1,970	1,977
11	1,661	1,407	1,561	1,708
12	1,369	1,284	1,546	1,892
13	1,869	1,684	1,785	1,731
14	1,530	1,392	1,438	1,433
15	2,077	1,977	1,746	2,146
16	1,939	1,530	1,815	1,846
17	1,815	1,877	1,877	1,877
18	1,838	1,977	1,939	1,477
19	1,492	1,338	1,307	1,407
20	1,396	1,230	1,122	1,323
21	1,407	1,523	1,338	1,446
MW	1,872*	1,759	1,761*	1,895
S	0,327	0,319	0,302	0,277

MW = Mittelwert = $\bar{x}$

S = Standardabweichung

Vp = Versuchsperson

Min = Minute

* signifikanter Abfall von 2,3 DPG vom 0-Minuten- zum 30-Minutenwert bei Signifikanzniveau von 5 %

Tabelle 6: Serum-Konzentration von Adenosin-Triphosphat (ATP) (µMol/ml)

VP	0 - Min.	5 - Min.	30 - Min.	60 - Min.
01	0,686	0,638	0,647	0,610
02	0,526	0,552	0,475	0,460
03	0,518	0,518	0,561	0,518
04	0,544	0,431	0,475	0,388
05	0,785	0,695	0,785	0,733
06	0,673	0,570	0,690	0,647
07	0,776	0,716	0,733	0,643
08	0,776	0,754	0,754	0,789
09	0,690	0,776	0,776	0,733
10	0,656	0,681	0,707	0,664
11	0,703	0,893	0,661	0,603
12	0,820	0,760	0,751	0,776
13	0,483	0,561	0,581	0,604
14	0,362	0,449	0,431	0,302
15	0,604	0,604	0,604	0,431
16	0,647	0,699	0,647	0,707
17	0,742	0,725	0,742	0,699
18	0,630	0,673	0,604	0,604
19	0,500	0,423	0,431	0,397
20	0,647	0,604	0,604	0,604
21	0,690	0,647	0,647	0,604
MW	0,641	0,637	0,634	0,596
S	0,117	0,122	0,111	0,134

MW = Mittelwert = $\bar{x}$
S = Standardabweichung
Vp = Versuchsperson
Min = Minute

4.2

Graphische Darstellung der Ergebnisse der einfachen multivariaten Varianzanalyse

4.2.1 Glucose

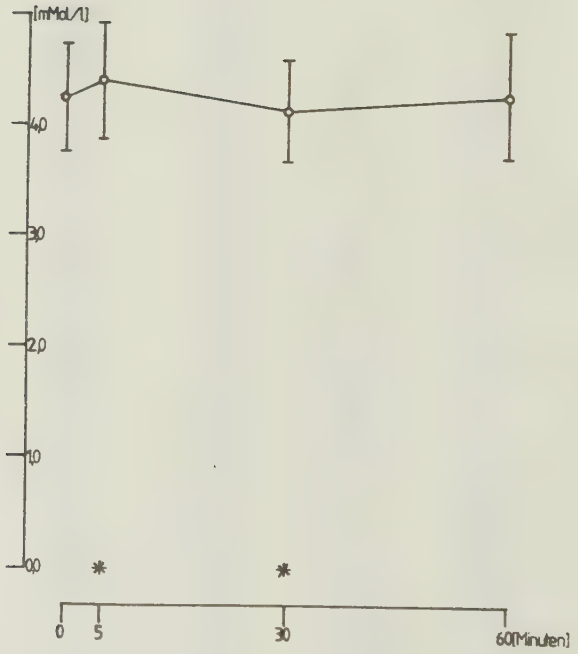


Abb. 4:
Veränderungen der Glucose vor und nach iv-Injektion von 4 mg LORAZEPAM im Meßzeitraum von 60 Minuten.
Ordinate: Mittelwerte mit Standardabweichung in mMol/l
Abszisse: Minuten nach Injektion von 4 mg LORAZEPAM
n = 21 , $p < 0,05$
* = signifikanter Abfall zwischen den beiden Meßwerten

Die Glucose steigt nach Injektion von 4 mg LORAZEPAM von 4,22 auf 4,37 mMol/l an, fällt dann signifikant vom 5-Min.- zum 30-Min.-Wert auf 4,10 mMol/l ab (p 0,05) und steigt dann bis zum 60-Min.-Wert auf 4,25 mMol/l nicht signifikant an.

4.2.2 Glucose-6-Phosphat (G-6-P)

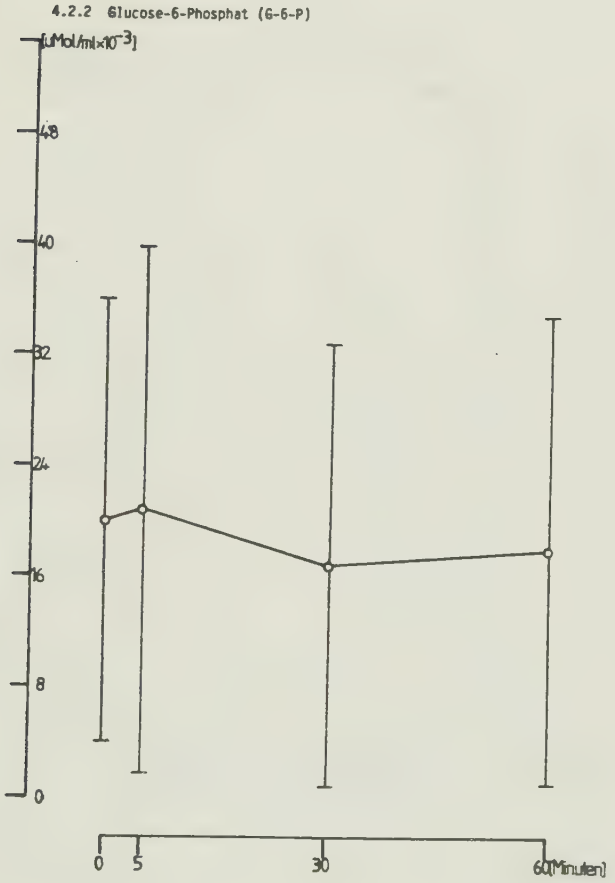


Abb. 5:
Veränderungen von G-6-P vor und nach iv-Injektion von 4 mg LORAZEPAM im Meßzeitraum von 60 Minuten.
Ordinate: Mittelwerte mit Standardabweichung in µMol/ml
Abszisse: Minuten nach Injektion von 4 mg LORAZEPAM
$n = 21$, $p < 0,05$
G-6-P steigt nach Injektion von LORAZEPAM bis zum 5-Min.-Wert von 0,020 auf 0,021 µMol/ml an, fällt dann auf 0,017 µMol/ml ab und erreicht zum 60-Min.-Wert 0,018 µMol/ml. Im gesamten Meßzeitraum ergibt sich keine signifikante Veränderung.

4.2.3 Fructose-6-Phosphat (F-6-P)

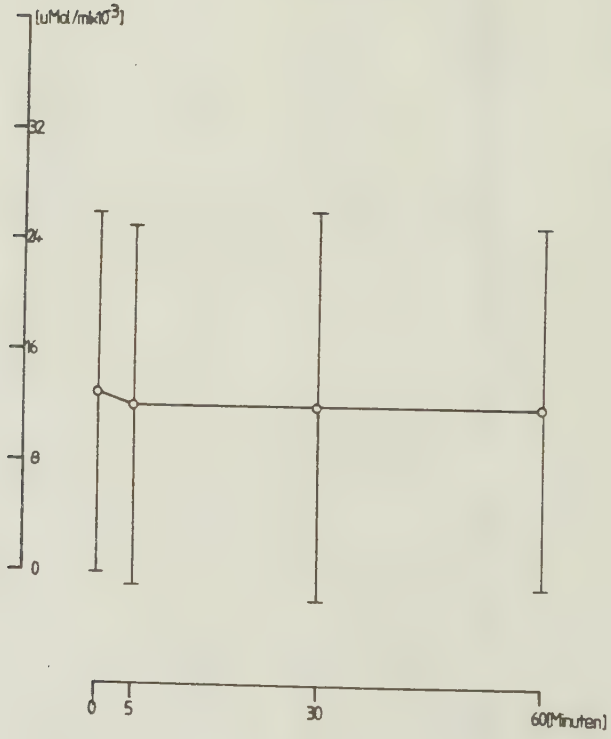


Abb. 6:
Veränderungen von F-6-P vor und nach iv-Injektion von 4 mg LORAZEPAM im Meßzeitraum von 60 Minuten.
Ordinate: Mittelwerte mit Standardabweichung in µMol/ml
Abszisse: Minuten nach Injektion von 4 mg LORAZEPAM
$n = 21$, $p < 0,05$
F-6-P fällt nach Injektion von LORAZEPAM bis zum 5-Min.-Wert nicht signifikant von 0,013 auf 0,012 µMol/ml ab und bleibt bis zum 60-Min.-Wert unverändert auf diesem Niveau.

4.2.4 Fructose-1,6-Diphosphat ($F\text{-}1,6\text{-}P_2$)

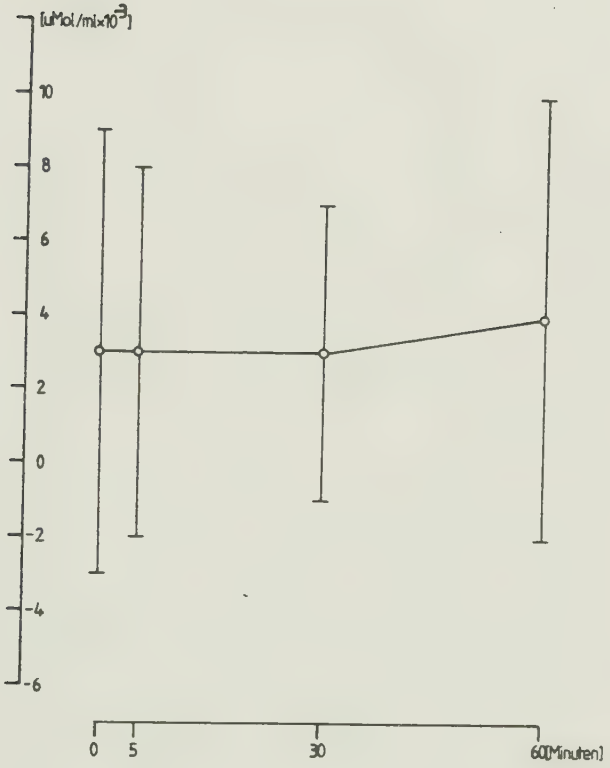


Abb. 7:
Veränderungen von $F\text{-}1,6\text{-}P_2$ vor und nach iv-Injektion von 4 mg LORAZEPAM im Meßzeitraum von 60 Minuten.
Ordinate: Mittelwerte mit Standardabweichung in µMol/ml
Abszisse: Minuten nach Injektion von 4 mg LORAZEPAM
$n = 21$, $p < 0,05$
$F\text{-}1,6\text{-}P_2$ weist zu den ersten Meßzeitpunkten mit jeweils 0,003 $\mu Mol/ml^2$ unveränderte Werte auf und steigt bis zum 60-Min.-Wert nicht signifikant auf 0,004 µMol/ml an.

4.2.5 2,3-Diphosphoglycerat (2,3-DPG)

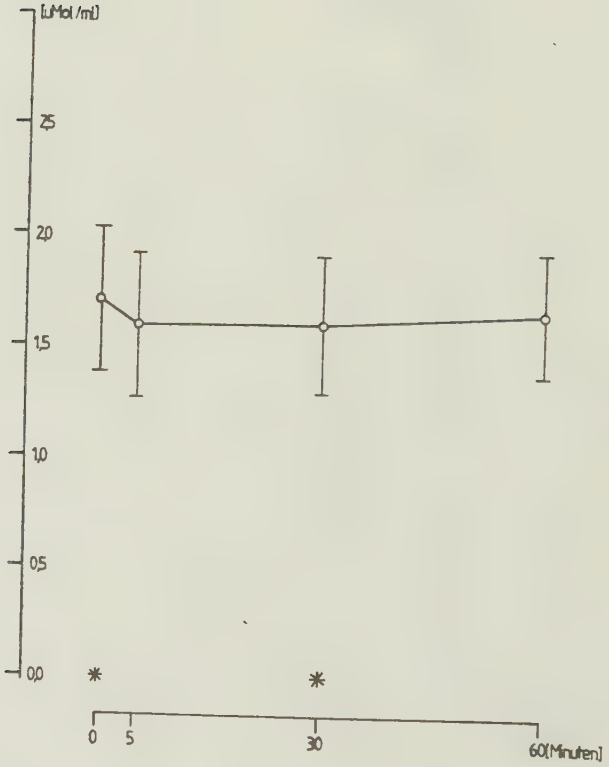


Abb. 8:
Veränderungen von 2,3-DPG vor und nach iv-Injektion von 4 mg LORAZEPAM im Meßzeitraum von 60 Minuten.
Ordinate: Mittelwerte mit Standardabweichung in µMol/ml
Abszisse: Minuten nach Injektion von 4 mg LORAZEPAM
n = 21 , $p < 0,05$
* signifikanter Abfall zwischen den beiden Meßwerten

2,3-DPG fällt nach Injektion von LORAZEPAM zum 5-Min.-Wert von 1,87 auf 1,75 µMol/ml ab, steigt dann zum 30-Min.-Wert auf 1,76 µMol/ml an und erreicht nach 60 Minuten den Wert 1,89 µMol/ml. Der Abfall vom 0-Min.- zum 30-Min.-Wert ist bei p 0,05 signifikant.

4.2.6 Adenosintriphosphat (ATP)

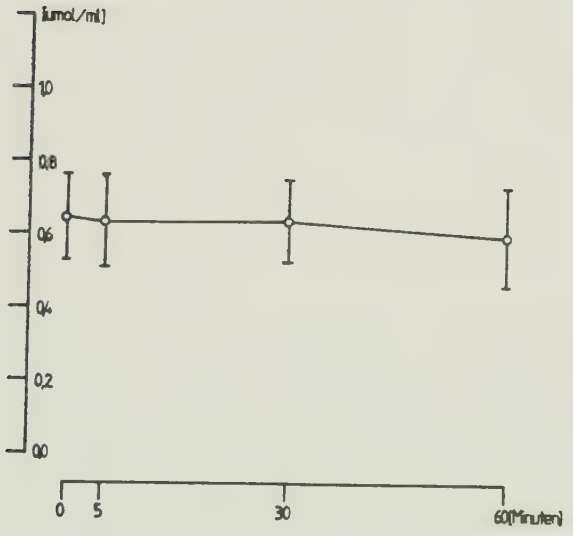


Abb. 9:
Veränderungen von ATP vor und nach Injektion von 4 mg LORAZEPAM im Meßzeitraum von 60 Minuten.
Ordinate: Mittelwerte mit Standardabweichung in µMol/ml
Abszisse: Minuten nach Injektion von 4 mg LORAZEPAM
$n = 21$, $p < 0,05$

ATP fällt vom 0-Min.-Wert 0,641 µMol/ml über 0,637, 0,634 auf 0,596 µMol/ml stetig ab. Der Abfall ist nicht signifikant.

5. Diskussion der Ergebnisse

5.1 Glucose

Die in der Literatur häufig beobachtete kurzfristige Hyperglykämie nach Gabe von Benzodiazepinen (Rutishauser (1963), Young (1969), Gey (1973)) konnte auch in der vorliegenden Arbeit beobachtet werden. Wie der graphischen Darstellung im Abschnitt 4.2.1 zu entnehmen ist, findet sich, vom 0-Minutenwert ausgehend, zunächst ein kurzfristiger Anstieg der Glucose, der nach 5 Minuten sein Maximum erreicht, danach stetig abfällt, nach 30 Minuten den Minimalwert erreicht, um dann wieder zum Ausgangswert zurückzukehren.

Über die gesamte Meßzeit war keine signifikante Änderung des Serumspiegels der Glucose nachweisbar. Eine signifikante Änderung des Serumspiegels der Glucose ergibt sich nach der statistischen Auswertung bei der zugrunde gelegten Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % (Equal-Responstest) vom 5-Minuten- zum 30-Minutenwert.

Der kurzfristige Glucoseanstieg kann auf die präoperative Streßsituation des Patienten mit resultierender adrenerger Stimulation zurückgeführt werden (Van Brunt (1963)). Diese adrenerge Stoffwechselsituation mit gesteigerter Gluconeogenese und Glycogenolyse, einer herabgesetzten Glucoseutilisation sowie einem relativen Insulinmangel, der noch durch gesteigerte Lipidmobilisation aus dem Fettgewebe verstärkt wird (vgl. Abschnitt 3.3.3), kann durch Gabe von Sedativa (z.B. LORAZEPAM) gedämpft bzw. aufgehoben werden (James (1970), Allison (1969)).
Mit dem Wirkungseintritt des i.v.-applizierten LORAZEPAM kommt es dann zur Aufhebung dieser adrenergen Stoffwechsellage infolge Anxiolyse, wobei die maximale Sedierung nach 30 - 40 Minuten erreicht wird (Heipertz (1978), Dundee (1980)).

Diese Ergebnisse konnten in dieser Untersuchung voll bestätigt werden. Nach i.v.-Applikation des LORAZEPAM kommt es innerhalb dieser 30 - 40 Minuten zur maximalen Sedierung, einhergehend mit Abfall des Blutzuckers infolge Beseitigung der adrenergen Stoff-

wechsellage durch Anxiolyse (Minimalwert des Serum-Glucose beim 30-Minutenwert) und anschließend zum Wiederansteigen des Blutzuckers bis zum Ausgangswert.

Dieses Zeitintervall stimmt auch mit unseren Beobachtungen am Patienten gut überein. Minuten nach der i.v.-Injektion von LORAZEPAM wurden die Patienten ruhiger, entspannter, einige schliefen, waren jedoch ansprechbar.

Keine Berücksichtigung fand der von Vontin (1978) angeführte Gesichtspunkt, daß die über die gesamte Meßzeit von 60 Minuten nicht signifikant veränderten Glucosewerte bei reduzierten Hämatokrit- und Hämoglobinwerten auf einen leichten Glucoseanstieg hinweisen könnten, der durch die Verdünnung des Serums verschleiert wurde.

5.2
Glucose-6-Phosphat und Fructose-6-Phosphat

Für die Blutserumwerte von Glucose-6-Phosphat und Fructose-6-Phosphat ergaben sich keine signifikanten Änderungen (vgl. die graphische Darstellung Abschnitt 4.2.2 und 4.2.3), wie es auch Gey (1973) im Tierversuch mit Diazepam und Chlordiazepoxid nachgewiesen hatte. Daraus kann geschlossen werden, daß Benzodiazepine bzw. LORAZEPAM weder direkt noch indirekt über einen physiologischen Regelkreis die Glykolyse blockieren, im Gegensatz zu den Neuroleptika und Barbituraten, die im Tierversuch zu einem Abfall des miteinander im Gleichgewicht stehenden Glucose-6-Phosphat und Fructose-6-Phosphat führen (Gey (1965), Vladimirow (1957)). Ursache des Abfalls ist eine direkte Beeinflussung der Glykolyse durch Hemmung von Schlüsselenzymen (Angriffspunkt der Neuroleptika ist die Hexokinase, Angriffspunkt der Barbiturate ist die Phosphofructokinase), die zur Hyperglykämie führt.

5.3

Fructose-1,6-Diphosphat

Fructose-1,6-Diphosphat weist in der vorliegenden Untersuchung über den gesamten Meßzeitraum von 60 Minuten keine signifikanten Änderungen der Serumspiegel auf (vgl. graphische Darstellung im Abschnitt 4.2.4). Bis zum 30-Minutenwert fanden sich unveränderte Werte für Fructose-1,6-Diphosphat, gefolgt von einem nicht signifikanten Anstieg bis zum 60-Minutenwert.
Im Gegensatz dazu fand Gey (1973) nach Applikation von Diazepam und Chlordiazepoxid im Tierversuch einen vorübergehend statistisch signifikanten Anstieg von Fructose-1,6-Diphosphat, der als Steigerung der Glykolyse gedeutet wurde. Die Umwandlung von Fructose-6-Phosphat in Fructose-1,6-Diphosphat durch die Phosphofructokinase aufgrund Phosphatübertragung in Stellung 1 durch ATP ist praktisch irreversibel und wird dadurch zur Schrittmacherreaktion der Glykolyse (Karlson (1974)). Daraus schließen Balázs (1970) und Mc Gilvery (1970), daß der glykolytische Abbau der Glucose bei benzodiazepinbehandelten Ratten sofort und regelrecht durch Bildung von Fructose-1,6-Diphosphat erfolgt.

Benzodiazepine führen also zu keiner Blockierung der an der Glykolyse beteiligten Enzyme Glucokinase bzw. Hexokinase. Es kommt auch zu keiner Anhäufung von Fructose-1,6-Diphosphat, wie man es bei beschädigten Zellen beobachten kann (Mc Gilvery (1970)).

Für Flunitrazepam fand Vontin (1978) nach Applikation von 0,5 - 2 mg/Patient leicht verminderte Werte über den Untersuchungszeitraum von 60 Minuten, die statistisch nicht zu sichern waren.

5.4.

Adenosintriphosphat (ATP)

Für ATP, als wichtigem Energieträger, fanden sich im Untersuchungszeitraum von 60 Minuten fast unveränderte Meßwerte (vgl. graphische Darstellung Abschnitt 4.2.6). Lediglich der 60-Minutenwert war gegenüber dem Ausgangswert leicht vermindert, jedoch ohne statistische Signifikanz.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Gey (1973), obwohl in seinen Untersuchungen anfänglich ein leichter ATP-Anstieg zu verzeichnen war. Die unveränderten ATP-Werte lassen auf einen ausgeglichenen Stoffwechsel unter LORAZEPAM schließen.

5.5.
2,3-Diphosphoglycerinsäure (2,3-DPG)
Für 2,3-DPG ergab vorliegende Untersuchung zunächst einen deutlichen Abfall vom 0-Minuten- zum 5-Minutenwert, gefolgt von einem stetigen Anstieg bis zum 60-Minutenwert (vgl. graphische Darstellung Abschnitt 4.2.5).
Der Abfall vom 0-Minuten- zum 5-Minutenwert liegt knapp unterhalb des 5 %-Signifikanzniveaus. Der Abfall vom 0-Minutenwert zum 30-Minutenwert dagegen ist bei der zugrunde gelegten Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % signifikant.

Dieser Abfall des 2,3-DPG, das als Co-Enzym bei der Umwandlung von 3-Phosphoglycerinsäure in die 2-Phosphoglycerinsäure beteiligt ist, zeigt einen verminderten Glucoseabbau an, der sich im weiteren Zeitablauf wieder normalisiert.

Das Co-Enzym 2,3-DPG wird im Unterschied zu anderen Zellen nur innerhalb der Erythrozyten in größeren Mengen gebildet. Der reife Erythrozyt besitzt im Gegensatz zu seiner Vorstufe, dem Retikulozyten, keine Mitochondrien und Ribosomen mehr. Damit verfügen die roten Blutzellen über keinen Citratzyklus einschließlich der Atmungskette. Energie gewinnt der Erythrozyt nur noch über die Glykolyse einschließlich des Pentosephosphatshunts. Als Substrate dienen Glucose, in geringer Menge auch Fructose.

Als Besonderheit haben die Erythrozyten mit dem sogenannten Rapoport-Lüebering-Zyklus, dem 2,3-Diphosphoglyceratzyklus, einen Nebenweg zur Glykolyse. Über diesen Nebenweg läuft im Gegensatz zu anderen Zellen beim Erythrozyten der Hauptteil des Glucoseabbaues. Das Intermediärprodukt 3-Phosphoglycerinsäure des Glucoseabbaues wird mit Hilfe einer spezifischen Diphosphoglycero-Mutase in 2,3-Diphosphoglycerat umgewandelt, das dann durch eine Glycerat-

2,3-Diphosphatase zu 3-Phosphoglycerat gespalten, wieder in den klassischen Glykolyse-Zyklus einmündet (Kaboth (1971)).

Möglicherweise kommt es unter LORAZEPAM-Wirkung zu einer Beeinflussung dieses Stoffwechselweges derart, daß LORAZEPAM zu einer Hemmung der Diphosphoglycero-Mutase und damit zu einem Abfall des 2,3-Diphosphoglycerats im intraerythrozytären Stoffwechsel führt.

Im Gegensatz zu diesem Ergebnis konnte Vontin (1978) nach Applikation des Pharmakons Flunitrazepam diese signifikanten Änderungen des Parameters 2,3-Diphosphoglycerat nicht bestätigen. Er fand für diesen Parameter über den Meßzeitraum von 60 Minuten keine signifikant veränderten Werte.

6. Klinisch-chemische Bestimmungsmethoden

6.1
Bestimmung der Glucosekonzentration im Blut

Die enzymatische Bestimmung der Blutzuckerkonzentration wurde mit der Boehringer-Diagnostica-Test-Combination (Boehringer Mannheim) durchgeführt. Grundlage ist die GOD-Perid^{R}-Methode mit den Reagenzien Glucose-Standard und Puffer-Enzym-Chromogen-Gemisch.

Prinzip

Durch das Enzym Glucose-Oxydase (GOD) wird Glucose zu Gluconsäure oxydiert.

$$\text{Glucose} + H_2O + O_2 \xrightarrow{\text{GOD}} \text{Gluconsäure} + H_2O_2$$

Dadurch entsteht Wasserstoffperioxid, welches unter enzymatischer Katalyse durch Peroxydase (POD) einen Wasserstoffdonator (DH_2) (z.B. O-Dianisidin oder 2,2'-Azino-di (3-äthylbenzthiazolin-(2)-Sulfonsäure-(6)-diammoniumsalz (Perid oder ABTS)) zu einem braunroten bzw. grünen Farbstoff (D) dehydriert:

$$H_2O_2 + DH_2 \xrightarrow{POD} 2\ H_2O + D$$

Die Konzentration des gebildeten Farbstoffs ist unter genau standardisierten Bedingungen in einem bestimmten Bereich direkt proportional der umgesetzten Glucosemenge.

Lösungen

(1) Standard-Glucose: 9,1 mg/100 ml

(2) Puffer-Enzym-Chromogen-Gemisch mit 100 mMol/l
Phosphat-Puffer, pH 7,0, POD ≧ 0,8 U/ml,
GOD ≧ 10 U/ml, ABTS 1,0 mg/ml

Probenvorbereitung

Entnommenes Venenblut wird sofort mit 0,33 N-Perchlorsäure enteiweißt. 1 ml $HClO_4$ werden mit 0,1 ml Blut bei 5000 Upm zentrifugiert. Für die Messung im Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von Hg 436 nm wird 0,1 ml des Überstandes mit 5,0 ml der Lösung (2) zur Bestimmung eingesetzt.

Bestimmungsansatz

Wellenlänge Hg 436 nm, Spektralphotometer 610 nm,
Küvette: 1 cm Schichtdicke,
Inkubationstemperatur: 20 - 25°C, Messung gegen Leerwert.
Leerwert: 0,1 ml dest. Wasser und 5,0 ml Lösung (2)
Standard: 0,1 ml Lösung (1) und 5,0 ml Lösung (2)
Probe: 0,1 ml Überstand der enteiweißten Probe und 5,0 ml Lösung (2).

Nach 25 - 50 min Extinktion der Probe (E_{Probe}) und Extinktion des Standards ($E_{Standard}$) gegen Leerwert messen.

Berechnung der Glucosekonzentration

$$\text{Konzentration } c = 100 \frac{E_{Probe}}{E_{Standard}} \quad (mg/100\ ml)$$

Normalwert im Blut Erwachsener: 70 - 100 mg/100 ml

Literatur: Werner, W., Rey, H.-G. und Wielinger, H.Z. Analyt.Chem. (1970)

Literatur und Angaben zitiert nach Boehringer Mannheim, Biochemica, Test-Fibel 373/1, 1. Aufl. 1973.

6.2

Bestimmung von Glucose-6-Phosphat und Fructose-6-Phosphat im Blut

Die Bestimmung von Glucose-6-Phosphat (G-6-P) erfolgt enzymatisch durch Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6P-DH), das G-6-P zu 6-Phosphogluconolacton dehydriert, welches spontan in Gluconat-6-Phosphat übergeht. Fructose-6-Phosphat (F-6-P) kann man leicht mit Phosphoglucose-Isomerase (PGI) in G-6-P überführen und so bestimmen.

Prinzip

(1) Fructose-6-Phosphat $\xrightleftharpoons{PGI}$ Glucose-6-Phosphat

(2) Glucose-6-Phosphat + NADP $\xrightleftharpoons{G6PDH}$ 6-Phospho-Gluconolacton + NADPH + H^+

(3) 6-Phospho-Gluconolacton + H_2O $\xrightarrow[\text{oder nichtenzymatisch}]{\text{6-Phospho-Gluconolactonase}}$ 6-Phosphogluconat

Lösungen

(I) Perchlorsäure (0,6 n)
(II) Kaliumcarbonat K_2CO_3 (ca. 5 Mol)
(III) Triäthanolamin-Puffer (0,4 Mol; pH = 7,6)
(IV) Magnesiumchlorid (0,5 Mol)
(V) Nicotinamid-adenin-dinucleotidphosphat (ca. 20 mMol ß-NADP)
(VI) Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase, G6P-DH (ca. 0,25 mg Protein/ml)
(VII) Phosphoglucose-Isomerase, PGI (ca. 0,2 mg Protein/ml).

Probeentnahmen und Enteiweißung

1 ml venöses Blut wird aus der ungestauten Vene entnommen und 5 ml Perchlorsäure (I) im Eiswasserbad zugegeben, sofort gemischt und 10 Minuten bei 3000 Upm zentrifugiert. Sediment mit 1 ml Perchlorsäure (I) und 1 ml Wasser aufwirbeln und erneut zentrifugieren.
Überstände vereinigen, mit Kaliumcarbonatlösung (II) auf ca. pH = 3,5 einstellen. Von 8 ml Endvolumen Aliquot des Überstandes zur Messung einsetzen.

Bestimmungsansatz

Meßstrahlung 340 nm
Schichtdicke: 1 cm; Testvolumen: 2,05 bzw. 2,07 ml.
Messung gegen Vergleichsküvette mit Puffer (III).
Temperatur: 25°C.

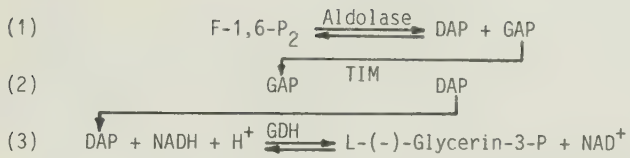
In die Küvette pipettieren:

Puffer	(III)	1,00 ml
Probe		1,00 ml
NADP-Lösung	(V)	0,02 ml
$MgCl_2$-Lösung	(IV)	0,02 ml

mischen, Küvetteninhalt auf Raumtemperatur kommen lassen, E_1 zweimal im Abstand von 3 min messen.

G6P-DH-Suspension	(VI)	0,01 ml

Prinzip



TIM = Triosephosphat-Isomerase
GDH = Glycerin-3-Phosphat-Dehydrogenase

Bei entsprechendem Überschuß von NADH und genügender Enzymkonzentration läuft die Reaktionskette schnell ab. Gemessen wird die mit der Dehydrierung von NADH verbundene Extinktionsabnahme bei 340 nm.

Lösungen

(I) Kaliumcarbonat (ca. 5 Mol) : ca. 69 g K_2Co_3 mit Wasser ad 100 ml lösen

(II) Perchlorsäure (ca. 6 %)

(III) Triäthanolamin - Puffer (0,4 Mol; pH = 7,6)

(IV) Reduziertes Nicotinamid - adenin - dinucleotid (ca. 5 mMol ß-NADH)

(V) Glycerin-3-Phosphat-Dehydrogenase (GDH, ca. 1,0 mg Protein/ml)

(VI) Triosephosphat - Isomerase (TIM, ca. 50 ng Protein/ml)

(VII) Aldolase (ca. 1,5 mg Protein/ml)

(VIII) Kaliumdichromat (ca. 1 % W/V, zur Teilkompensation der Extinktion) : 1 g $K_2Cr_2O_2$ mit Wasser ad 100 ml lösen.

Probeentnahme und Enteiweißung

1 ml venöses Blut aus der ungestauten Vene wird 5 ml Perchlorsäure (II) im Eiswasserbad zugegeben, sofort gut gemischt und anschließend 10 min bei 3000 Upm zentrifugiert. Sediment in 1 ml Perchlorsäure ((II) und 1 ml Wasser aufwirbeln und erneut zentrifugieren. Überstände mit Kaliumcarbonatlösung (I) auf ca. pH = 3,5 einstellen. Von 8 ml Endvolumen Aliquot des Überstandes zur Messung einsetzen.

In die Küvette pipettieren

Puffer	(III)	1,5 ml
enteiweißte Probe		1,5 ml
NADH-Lösung	(IV)	0,01 ml

mischen, auf Raumtemperatur bringen, Anfangsextinktion E_1 im Abstand von 3 min zwei- oder mehrmals ablesen.

GDH-Suspension	(V)	0,01 ml

mischen. Nach Ablauf der Reaktion (5 - 7 min) Extinktion E_2 im Abstand von 3 min mehrmals ablesen.

$E_1 - E_2 = \Delta E_{DAP}$

TIM-Suspension	(VI)	0,01 ml

mischen. Nach Ablauf der Reaktion (3 - 5 min) Extinktion E_3 im Abstand von 2 min mehrmals ablesen.

$E_2 - E_3 = \Delta E_{GAP}$

Aldolase-Suspension	(VII)	0,01 ml

mischen. Nach Ablauf der Reaktion (6 - 9 min) Extinktion E_4 im Abstand von 3 min mehrmals ablesen.

$E_3 - E_4 = \Delta E_{F\text{-}1,6\text{-}P_2}$

Bei kleinen Extinktionsdifferenzen ist eine Brücksichtigung der (im allgemeinen sehr kleinen) Extinktionsänderungen durch den Enzymzusatz empfehlenswert. Hierzu nach Stillstand der jeweiligen

Reaktion nochmals die gleiche Menge des Enzyms zusetzen, $\Delta E_{Enzym} = E_{vor\ Zusatz} - E_{nach\ Zusatz}$ bilden und von den jeweiligen Extinktionsänderungen abziehen.

Berechnung

Konzentration $c_{F\text{-}1,6\text{-}P_2}$ in der Probenlösung (µMol/ml):

$$\Delta E_{F\text{-}1,6\text{-}P_2} \times 0,163 \times F_{Blut} \times 2$$

wobei

$$\Delta E_{F\text{-}1,6\text{-}P_2} = E_3 - E_4$$

$$F_{Blut} = \frac{8.D}{V}$$ mit D = spezifisches Gewicht Blut, ca. 1,06 g/ml

und V = Blutvolumen

Literatur: (1) Bücher, T., Hohorst, H.J. in:
Methoden der enzymatischen Analyse Bd. II.,
3. Aufl., hrsg. von Bergmeyer, H.U., Verlag Chemie,
Weinheim/Bergstr. 1974

6.4
Bestimmung von Adenosin-5'-Triphosphat (ATP) im Blut

Die Bestimmung von ATP erfolgte mit der Testcombination Boehringer Mannheim (Best.-Nr. 123 897) im UV-Test.
Die Bestimmung erfolgt enzymatisch nach der Methode von Bücher (1). Das bei der spezifischen Reaktion gebildete 1,3-Diphosphoglyarat wird mit Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase umgesetzt.

Testprinzip

ATP phosphoryliert in der von 3-Phosphoglycerat-Kinase katalysierten Reaktion Glycerat-3-phosphat zu Glycerat-1,3-diphosphat.

(1) Glycerat-3-P + ATP $\overset{PGK}{\rightleftharpoons}$ Glycerat-1,3-P_2 + ADP

Das gebildete Glycerat-1,3-Diphosphat wird in der von Glycerinaldehyd-3-phosphat-Dehydrogenase katalysierten Reaktion durch NADH zu Glycerinaldehyd-3-Phosphat und Phosphat reduktiv gespalten.

(2) Glycerat-1,3-P_2 + NADH + H^+ $\overset{GAPDH}{\rightleftharpoons}$ GAP + Pi + NAD^+

Glycerinaldehyd-3-Phosphat wird von dem Enzym Triosephosphat-Isomerase in Dihydroxyacetonphosphat übergeführt.

(3) GAP $\overset{TIM}{\rightleftharpoons}$ DAP

Dihydroxyacetonphosphat wird ausschließlich in der von Glycerinphosphat-Dehydrogenase katalysierten Reaktion durch NADH zu Glycerin-1-Phosphat reduziert:

(4) DAP + NADH + H^+ $\overset{GDH}{\rightleftharpoons}$ Glycerin-1-P + NAD^+

Das Gleichgewicht der ersten Reaktion liegt links, das der zweiten aber rechts. Besonders bei Sättigung der PGK (Phosphoglycerat-Phosphokinase) mit Glycerat-3-Phosphat wird 1,3-DPG rasch gebildet und zmgesetzt.
Dieser Vorgang wird durch die Entfernung des Reaktionsproduktes Glycerin-aldehyd-3-Phosphat beschleunigt. Zu diesem Zweck wird es mit Triosephosphat-Isomerase (TIM) in Dihydroxyacetonphosphat übergeführt, welches durch Mitwirkung des Enzyms Glycerin-3-Phosphat-Dehydrogenase in Glycerin-1-Phosphat und NAD^+ übergeht. Die NADH-Abnahme, gemessen an der Extinktionsänderung, ist der ATP-Menge proportional.

Reagenzien

(I) Puffer/Glycerat-3-Phosphat : Triäthanolamin-Puffer 0,5 Mol/l; pH 7,6 ; $MgSO_4$ 4 mMol/l; Glycerat-3-Phosphat 6 mMol/l.

(II) NADH 2,5 mMol/l

(III) GAPDH/PGK/GDH/TIM

(IV) Perchlorsäure ca. 0,6 N (Best.-Nr. 125 377)

Probeentnahmen und Enteiweißung

1,0 ml frisch entnommenes Blut mit 4,0 ml Perchlorsäure (eiskalt), gut gemischt, 10 min. bei Raumtemperatur stehen lassen, dann 10 min. bei etwa 5000 Upm zentrifigieren.

In eine Küvette pipettieren:

Lösung I (Puffer/Glycerat-3-P)	2,00 ml
Lösung II (NADH)	0,20 ml
Überstand nach Enteiweißung	0,20 ml

mit Plastikspatel mischen, Extinktion E_1 messen

Suspension III	0,02 ml

einmischen, Stillstand der Reaktion abwarten (ca. 10 min.), Extinktion E_2 messen. Kommt die Reaktion nach ca. 10 min. nicht zum Stillstand, 3 bis 5 weitere Ablesungen im Abstand von 2 min. durchführen und Extinktion E_2 auf die Zeit der Zugabe von Suspension III extrapolieren.

Berechnung

Die Konzentration c von ATP wird nach folgender Formel berechnet:

$$c\ (mMol/l) = F \times \Delta E$$

wobei F abhängig von der benutzten Wellenlänge (Hg 365 nm, Hg 340 nm, Hg 334 nm) und ΔE sich aus der Differenz $E_1 - E_2$ ergibt.

Normalwert im Blut: 19 - 32 mg/100 ml bzw. 3,75 - 6,31 mMol/l.

Literatur: (1) Bücher, Th.: Biochim, biophys, Acta (Amst.) 1, 292 (1947)

Literatur und Angaben zitiert nach Boehringer Mannheim, Biochemica Test-Fibel, 1. Aufl. 1971, 471.

6.5

Bestimmung von 2,3-Diphosphoglycerat im Blut

Die Bestimmung von 2,3-Diphosphoglycerat im Blut erfolgt enzymatisch in UV-Spektralphotometer mit einer Testpackung von Sigma Saint Louis. Nach dieser Methode wird, ähnlich wie bei Lowry et al (1) angegeben, 2-Phosphoglycerinsäure als Stimulator eingesetzt und die Messung mit dem Spektralphotometer durchgeführt.

Testprinzip

Die enzymatischen Reaktionen umfassen folgende Reaktionen

1. 2,3 - DPG wird zu 3-Phosphoglycerat und anorganischem Phosphor hydrolysiert. Diese Reaktion wird von dem in gereinigten Präparationen von Phosphoglycerat-Mutase vorkommenden Enzym 2,3-DPG - Phosphatase katalysiert, wobei 2-Phosphoglycolat als Stimulator verwendet wird.

$$2{,}3\ \text{DPG} \xrightarrow[\text{2-Phosphoglycolat}]{\text{2,3-DPG-Phosphatase}} \text{3-PG} + \text{P}$$

2. 3-PG reagiert mit ATP in Gegenwart von 3-Phosphoglycerat-Kinase, wobei 1,3-DPG und ADP gebildet wird.

$$\text{3-PG} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{PGK}} \text{1,3 - DPG} + \text{ADP}$$

3. 1,3 DPG oxidiert NADH zu NAD^+ in Anwesenheit von Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase (GAPDH) und wird selbst zu Glycerinaldehyd-3-Phosphat reduziert.

$$\text{1,3-DPG} + \text{NADH} \xrightarrow{\text{GAPDH}} \text{GAP} + \text{NAD}^+$$

Die Konzentration von 2,3 DPG ist proportional der Abnahme der NADH-Konzentration. Meßgröße ist NADH, die bei 340 nm bestimmt werden kann.

Reagenzien

(1) ß-NADH : 1 mg ß-NADH

(2) Triäthanolamin-Puffer-Lösung : 0,2 Mol/l
Triäthanolamin mit Magnesium-Jonen, EDTA und Konservierungsmittel

(3) Adenosin-5'-Triphosphat : 500 mg Natriumsalz von ATP

(4) ATP-Lösung: Auflösung in Triäthanolamin-Puffer-Lösung

(5) GAPH/PGK-Enzym-Mischung: in Ammoniumsulfat-Suspension:
800 u/ml Glycerinaldehyd-3-Phosphat-Dehydrogenase (Kaninchen-Muskel), 450 u/ml 3-Phosphoglycerat-Phosphokinase (Hefe)

(6) Phosphoglycerat-Mutase : 2400 u/ml Phosphoglycerat-Mutase (Kaninchen-Muskel) suspendiert in Ammoniumsulfat-Lösung

(7) Phosphoglycolat : Phosphoglycolat als Trimonocyclohexylaminsalz, 0,1 Mmol

(8) Phosphoglycolat-Lösung: Menge in 5,0 ml Wasser

(9) Trichloressigsäure : 8 %ige (W/V) Trichloressigsäure.

Probeentnahme und Enteiweißung

1,0 ml venösem Blut wird 3 ml 8 %iger Trichloressigsäure (Lsg 9) im Eiswasserbad zugegeben, sofort gemischt und anschließend bei 5300 Upm zentrifugiert.

Bestimmungsansatz

Wellenlänge: 340 nm, Glasküvette: 1 cm Schichtdicke,
Temperatur: 25°C, Messung gegen Wasser.
1 mg NADH und 8,00 ml Triäthanolamin-Puffer-Lösung (2) werden gemischt. Davon werden 2,50 ml zusammen mit 0,1 ml (4), 0,02 ml (5) und 0,02 ml (6) angesetzt.

Der Standard enthält dabei noch 0,25 ml Wasser, die Probe stattdessen 0,25 ml Klaren Überstand, Messung der Extinktion E_1.
Zu den beiden Küvetten fügt man nun 0,1 ml (8) hinzu.
Nach 30 Minuten Messung der jeweiligen Extinktion E_2.

Berechnung

ΔE des Standards = E_1 des Standards - E_2 des Standards.
ΔE der Probe = E_1 der Probe - E_2 der Probe.
Korrigiertes ΔE = ΔE der Probe - ΔE des Standards
Blut 2,3 DPG (n Mol/ml) = korrigiertes ΔE x 7,7

Normalwert im Vollblut: 1,6 - 2,6 n Mol/ml

Literatur: (1) Lowry, O.H., Passonneau, J.V., Hasselberger, F.X., Schulz, D.W.: Effect of ischemia on known substrates and cofactor of the glycolytic pathway in brain.
J. Biol. Chem. 239, 18, 1964

Literatur und Angaben zitiert aus Sigma Technical Bulletin Nr. 35-UV (12/74).

7. Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Wirkung des Benzodiazepins LORAZEPAM auf den Kohlenhydratstoffwechsel im Rahmen der Prämedikation bei einem 21 Patienten umfassenden Kollektiv, im Alter von 16 - 70 Jahren, das sich einem orthopädischen Eingriff unterziehen mußte.
Im ersten Teil der Arbeit wurden zunächst die klinischen und pharmakologischen Eigenschaften des Medikaments LORAZEPAM im Rahmen der Prämedikation ausführlich dargestellt. Dabei erweist sich LORAZEPAM im Vergleich zu den anderen in der Prämedikation verwendeten Medikamenten als mindestens ebenbürtig. Die Anwendung in der Prämedikation ist besonders vorteilhaft, da LORAZEPAM neben der anxiolytischen und sedativ-hypnotischen Wirkung gleichzeitig Amnesie erzeugt, die unangenehm empfundene Erlebnisse im Zusammenhang mit der Operation dem Patienten nicht bewußt werden lassen. Daneben kommt es in der angewandten Dosierung zu keiner Atem- bzw. Kreislaufdepression.

Anschließend werden ausführlich die biochemischen Zusammenhänge des Kohlenhydratstoffwechsels, insbesondere der Glykolyse, sowie die Wechselbeziehungen zum Intermediärstoffwechsel dargestellt. Untersucht wurden nach i.v.-Applikation von 4 mg LORAZEPAM zur Prämedikation das Blut von 21 Versuchspersonen, wobei innerhalb des Beobachtungszeitraums von 60 Minuten zu 4 festgelegten Zeitpunkten (0 Min., 5 Min., 30 Min. und 60 Min.) jeweils die folgenden Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels bestimmt wurden:

Glucose, Glucose-6-Phosphat, Fructose-6-Phosphat, Fructose-1,6-Diphosphat, Adenosintriphosphat (ATP) und 2,3-Diphosphoglycerat (2,3 DPG).

Die gewonnenen Ergebnisse wurden anhand statistischer Testverfahren (einfacher multivariater Profilvergleich, Equal-response-Test) auf signifikante Veränderungen des Kurvenverlaufs im angegebenen Zeitintervall bei einer zugrunde gelegten Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % untersucht.
Bei keinem der untersuchten Parameter konnten über den gesamten

Meßzeitraum von 60 Minuten signifikant unterschiedliche Profilverläufe festgestellt werden. Die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels unter Lorazepamprämedikation bleiben also über den Meßzeitraum von 60 Minuten unverändert. Lediglich die Parameter Glucose und 2,3 DPG zeigten innerhalb des Meßzeitraums signifikante Veränderungen des Profilverlaufs. Für Glucose ergab sich vom 5-Minuten- zum 30-Minutenwert ein signifikanter Abfall des Kurvenverlaufs, für 2,3 DPG wurde der signifikante Abfall vom 0-Minuten- zum 30-Minutenwert ermittelt. Ursache dieser Stoffwechselwirkung von LORAZEPAM ist eine indirekte Wirkung, die über eine Sympathikolyse eine Aufhebung des Streßstoffwechsels bewirkt und auf diese Weise den in der Prämedikation erwünschten ausgeglichenen Stoffwechsel herbeiführt.

8. LITERATURVERZEICHNIS

001. ADAMS, A.K.:
Psychological preparation and premedication. In: General anaesthesia,fourth edition,vol.2,ed. T.C.Gray,J.F.Nunn,J.E.Utting,Butterworths,London,S.909-921 (1980)

002. AHNEFELD, F.W., BERGMANN, H., BURRI, C., DICK, W., HALMAGYI, M., ROSSLI, G., RÜGHEIMER, E.:
Rohypnol (Flunitrazepam) Pharmakologische Grundlagen - Klinische Anwendung
Klinische Anästhesiologie und Intensivtherapie
Band 17, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York (1978)

003. ALLISON, S.P., TOMLIN, P.J., CHAMBERLAIN, M.J.:
Some effects of anaesthesia and surgery on carbohydrate fat metabolism
Brit. J. Anaesth. 41, 588-593 (1969)

004. ALPS, B.J., HARRY, T.V.A., SOUTHGATE, P.J.:
The pharmacology of lorazepam, a broad-spectrum tranquillizer
Curr.med.Res.Opin.1,239-261 (1973)

005. AMREIN, R.:
Zur Pharmakokinetik und zum Metabolismus von Flunitrazepam.In: AHNEFELD et al.: Rohypnol... S.8-24 (1978)

006. APPEL, P., BERGER, I., HARRER, G.:
Erfahrungen mit Wy 4036, einem neuen Tranquilizer aus der Benzodiazepin-Reihe
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, (7a),1083-1086 (1971)

007. BACHELARD, H.S., LINDSAY, J.R.:
Effects of neurotropic drugs on glucose metabolism in rat brain in vivo
Biochemical Pharmacology 15, 1053-1058 (1966)

008. BADER, E., LAUTRE, G., MOSHAL, M.G., BAKER, L.W.:
A trial of oral lorazepam as premedication for digestive endoscopy
S. Afr. Med. J. 47, 1361-1364 (1973)

009. BALAZS, R.:
Carbohydrate metabolism. In:
Handbook of Neurochemistry, vol.3, edited by A. Lajtha, Plenum Press, New York (1970)

010. BENZER, H., FREY, R., HÜGIN, W., MAYRHOFER, O.:
Lehrbuch der Anästhesiologie, Reanimation und Intensivtherapie
5. Auflage, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York (1982)

011. BERGMANN, H.:
Anwendung und Dosierung von Flunitrazepam im Rahmen der Allgemeinanästhesie. In: AHNEFELD et al: Rohypnol... S. 130-147 (1978)

012. BERGMEYER, H.U.:
Methoden der enzymatischen Analyse, 3.Aufl., Weinheim/Bergstraße, Verlag Chemie (1974)

013. BLACK, G.W., Mc ARDLE, L., Mc CULLOUGH, H., UNNI, V.K.N.:
Circulating catecholamines and some cardiovascular,respiratory,metabolic and pupillary responses during diethyl ether anaesthesia
Anaesthesia 24,168-179 (1969)

014. BLITT, C.D., PETTY, W.C., WRIGHT, L.A., WRIGHTS, B.:
Clinical evaluation of injectable lorazepam as a premedicant: The effect on recall
Anesth. and Analg. 55, 522-525 (1976)

015. BOSCH, M.:
Die Atemregulation nach verschiedenen Prämedikationen (1.Thalamonal, 2.Lorazepam und 3. der Kombination Flunitrazepam/Pentazocin)
Medizinische Dissertation Tübingen (1981)

016. BOTTER, P.A.:
Review of two years clinical experience with lorazepam
Curr. Med. Res. and Opin. 1, 282-284 (1973)

017. BREWSTER, W.R., BUNKER, J.P., BEECHER, H.K.:
Metabolic effects of anesthesia. VI.Mechanism of metabolic acidosis and hyperglycemia during ehter anesthesia in the dog
Amer. J. Physiol. 171, 37-47 (1952)

018. BRUNNER, E.A.:
The effects of diethyl ether on carbohydrate metabolism in skeletal muscle
Anesthesiology 30, 24-28 (1969)

019. BRUNT VAN, E.E., GANONG, W.F.:
The effects of preanesthetic medication,anesthesia and hypothermia on the endocrine response to injury
Anesthesiology 24, 500-514 (1963)

020. BÜCH, H.P., BÜCH, U.:
Hypnotika und Sedativa.In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxiologie,2.Aufl.,hrsg. W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, Wissenschaftsverlag Bibliographisches Institut, Mannheim Wien Zürich (1977)

021. BÜCH, H.P., BÜCH, U.:
Narkotika, Narkose. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxiologie, 4. Aufl., nrsg. W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, Wissenschaftsverlag, Bibliographisches Institut, Mannheim Wien Zürich (1983)

022. BÜHLMANN, A.A., FROESCH, E.R.:
Pathophysiologie, 3. Aufl., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York (1976)

023. BUDDECKE, E.:
Grundriß der Biochemie, 4. Aufl.,Walter de Gruyter Verlag, Berlin New York (1974)

024. BUNKER, J.P., BEECHER, H.K., BRIGGS, B.D., BREWSTER, W.R., BARNES, B.A.:
Metabolic effects of anesthesia. II. A comparison of acid-base equilibrium in man and in dogs during ether and cyclopropane anesthesia
J. Phar. and Exp. Ther. 102, 62-70 (1951)

025. BUNKER, J.P.:
Neuroendocrine and other effects on carbohydrate metabolism during anesthesia
Anesthesiology 24, 515-523 (1963)

026. CHAPMAN, A.G., NORDSTRÖM, C.-H., SIESJÖ, B.K.:
Influence of phenobarbital anesthesia on carbohydrate and amino acid metabolism in rat brain
Anesthesiology 48, 175-182 (1978)

027. CHERKIN, A., HARROUN, P.:
Anesthesia and memory processes
Anesthesiology 34, 469-474 (1971)

028. CHILDRESS, S.J., GLUCKMAN, M.J.:
1,4-Benzodiazepines
J. pharm. Sci. 53, 577-590 (1964)

029. CHROBAK, H.-J.:
Stoffwechseluntersuchungen zum Kohlenhydratstoffwechsel nach Lorazepamprämedikation
Medizinische Dissertation Tübingen, in Vorbereitung

030. CLARKE, P.F.R.,ECCERSLY, P.S.,FRESBY, J.P.,THORNTON, J.A.:
The amnesic effect of diazepam (Valium)
Brit. J. Anaesth. 42, 690-696 (1970)

031. COHEN, M.S., LICHTIGER, M.:
Premedicants. In: Introduction to the practice of anesthesia. Ed. M. Lichtiger, F. Moya
2. ed. Medical Department, Harper & Row, Publishers Hagerstown Maryland, New York, San Francisco, London
S. 8-23 (1978)

032. COLLARD, J.:
Initial psychopharmacological study of lorazepam (Wy 4036)
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, 1091-1095 (1971)

033. COMER, W.H., ELLIOTT, H.W., NOMOF, N., NAVARRO, G., KOKKA, N., RUELIUS, H.W., KNOWLES, J.A.:
Pharmacology of parenterally administered lorazepam in man
J. Int. Med. Res. 1, 216-225 (1973)

034. COPER, H.:
Psychopharmaka. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxiologie, 4. Aufl., hrsg. von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, Wissenschaftsverlag, Bibliographisches Institut, Mannheim Wien Zürich (1983)

035. COPER, H.:
Psychopharmaka. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxiologie, 2. Aufl., hrsg. W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, Wissenschaftsverlag, Bibliographisches Institut, Mannheim Wien Zürich (1977)

036. CORMACK, R.S., MILLEDGE, J.S., HANNING, C.D.:
Respiratory effects and amnesia after premedication with morphine or lorazepam
Brit.J.Anaesth. 49, 351-361 (1977)

037. CORMACK, R.S., MILLEDGE, J.S., HANNING, C.D.:
Respiration and amnesia after lorazepam or morphine premedication
Brit. J. Anaesth. 48, 813-814 (1976)

038. CORMANN, H.H., HORNICK, E.J., KRITCHMAN, M., TERESTMAN,N.:
Emotional reactions of surgical patients to hospitalisation, anesthesia and surgery
Amer. J. Surg. 96, 646-653 (1958)

039. CREMONESI, E., NUNES DA SILVA, L.F., CURRAS, J.S., ANTUNES, A.H.C., MORAES, R., SARTORETTO, J.N.:
Evalutation of lorazepam as an oral preanesthetic medication. A. comparative double-blind study with diazepam and placebo
Curr. Med. Res. and Opin. 2, 244-248 (1974)

040. DE BLASI, S., DALFINO, L., BRIENZA, A., FIORE, T., CARRERAS, B.:
Effetto del diazepam endovenoso sulla ventilazione polmonare e sulla risposta ventilatoria al CO_2
Min. Anest. 39, 481-497 (1973)

041. DOENICKE, A.:
Klinische Pharmakologie. In: Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Reanimatologie, hrsg. von H. Benzer, R. Frey, W. Hügin und O. Mayrhofer, 5. Aufl., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York, S. 160-244 (1982)

042. DODSON, M.E., YOUSSEF, Y., MADDISON, S., PLEUVRY, B.:
Respiratory effects of lorazepam
Brit. J. Anaesth. 48, 611-612 (1976)

043. DUDZIAK, R., OTTERMANN, U.:
Anästhesie.In: Lehrbuch der Chirurgie, hrsg. von L. Koslowski, W. Irmer, K.-A. Bushe, Schattauer Verlag, Stuttgart New York (1978)

044. DUNDEE, J.W.:
Sedatives, tranquillizers and hypnotics. In: General anaesthesia, 4.ed.,vol.1, ed. T.C.Gray, J.F. Nunn, J.E. Utting, Butterworths, London, S. 289-299 (1980)

045. DUNDEE, J.W., GEORGE, K.A.:
The amnesic action of diazepam, flunitrazepam and lorazepam in man
Acta anaesth. belg. 27, 3-11 (1976)

046. DUNDEE, J.W., HASLETT, W.H.K.:
The benzodiazepines. A review of their actions and uses relative to anaesthetic practice
Brit. J. Anaesth. 42, 217-234 (1970)a

047. DUNDEE, J.W., HASLETT, W.H.K., KELTY, S.R., PANDIT, S.K.:
Studies of drugs given before anaesthesia XX: Diazepam-containing mixtures
Brit. J. Anaesth. 42, 143-150 (1970)b

048. DUNDEE, J.W., JOHNSTON, H.M.L., GRAY, R.C.:
Lorazepam as a sedative-amnesic in an intensive care unit
Curr. Med. Res. Opin. 4, 290-295 (1976)

049. DUNDEE, J.W., LILBURN, J.K., NAIR, S.G., GEORGE, K.A.:
Studies of drugs given before anaesthesia XXVI: lorazepam
Brit. J. Anaesth. 49, 1047-1056 (1977)

050. DUNDEE, J.W., PANDIT, S.K.:
Anteograde amnesic effects of pethidine, hyoscine and diazepam in adults
Br. J. Phar. 44, 140-144 (1972)

051. ELLIOTT, H.W.:
Metabolism of lorazepam
Brit. J. Anaesth. 48, 1017-1023 (1976)

052. ELLIOTT, H.W., NOMOF, N., NAVARRO, G., RUELIUS, H.W., KNOWLES, J.A., COMER, W.H.:
Central nervous system and cardiovascular effects of lorazepam in man
Clin. Phar. and Ther. 12, 468-481 (1971)

053. ESTLER, C.J.:
Der Glykogengehalt des Gehirns weißer Mäuse unter der Einwirkung von Phenobarbital und seine Beziehungen zu Blutzucker und Körpertemperatur.
Med. exp. (Basel) 4, 30-36 (1961)

054. EYRICH, K.:
Sorgfalt bei der Prämedikation und Wahl des Anästhesieverfahrens
Anesthesiologie und Intensivmedizin, 20, 39-41 (1979)

055. FELLER, S.:
Stoffwechseluntersuchungen zum Citratzyklus nach Lorazepamprämedikation.
Medizinische Dissertation, Tübingen (1983)

056. FLÜGEL, K.A.:
Prä- und postoperative Anwendung von Psychopharmaka. In:Kongressbericht,Deutsche Gesellschaft für Anaesthesie und Wiederbelebung. Jahrestagung vom 2.-5.Oktober 1974 in Erlangen, hrsg. von E. Rügheimer, Perimed Verlag Straube, Erlangen, S. 204-209 (1975)

057. FOLDES, F.F., MURPHY, A.J., WILSON, B.C.:
The effect of various anesthetic agents on inorganic phosphorus levels
J.Pharm. and Exp.Ther. 100, 14-18 (1950)

058. FÖRSTER, H., MEHNERT, H.:
Kohlenhydratstoffwechsel. In: Klinische Pathophysiologie, 3. Aufl.,hrsg. von W. Siegenthaler, Thieme Verlag, Stuttgart (1976)

059. GALE, G., GALLOON, S.:
Lorazepam as a premedication
Cand. Anaesth. Soc. J. 23, 22-29 (1976)

060. GASSER, J.C., KAUFMAN, R.D., BELLEVILLE, J.W.:
Respiratory effects of lorazepam, pentobarbital and pentazocine
Clin. Phar. and Ther. 18, 170-174 (1975)

061. GAUER, E.F., DITTMANN, M., RÜEGGER, R., WOLFF, G.:
Erfahrungen mit Flunitrazepam bei langzeitbeatmeten Patienten mit besonderer Berücksichtigung der hämodynamischen Auswirkungen.
In: Bisherige Erfahrungen mit "Rohypnol" (Flunitrazepam) in der Anästhesiologie und Intensivtherapie, hrsg. von W. Hügin, G. Hossli, M. Gemperle, Editiones Roche, Basel (1976)

062. GEY, K.F.:
Effect of benzodiazepines on carbohydrate metabolism in rat brain.
In: The benzodiazepines, Raven Press, New York S. 243-255 (1973)
F. Hoffmann-La Roche & Co. Ltd. Basel, Switzerland

063. GEY, K.F., RUTISHAUSER, M., PLETSCHER, A.:
Suppression of glycolysis in rat brain in vivo by chlorpromazine, reserpine, and phenobarbital
Biochemical Pharmacology 14, 507-514 (1965)

064. GLUCKMAN, M.I.:
Pharmacology of 7-chloro-5-(o-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2 H-1,4-benzodiazepine-2-one (lorazepam; Wy 4036)
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, 1049-1055 (1971)

065. GRAVENSTEIN, J.S.:
Katecholamine in der Anaesthesie
Der Anaesthesist 13, 280-282 (1964)

066. GREENBLATT, D.J., SHADER, R.I.:
Benzodiazepines
New Engl. J. Med. 291, 1011-1015, 1239-1243 (1974)

067. GREENBLATT, D.J., SHADER, R.I.:
Prazepam and lorazepam, two new benzodiazepines
New Engl. J. Med. 299, 1342-1344 (1978)

068. GRÜNERT, A.:
Theoretische Grundlagen des Stoffwechsels von Glukose im Postaggressionszustand. In: Kohlenhydratverwendung im Streßstoffwechsel, hrsg. von R. Dudziak, H. Hartmann, Band 21, Schriftenreihe Intensivmedizin, Notfallmedizin, Anästhesiologie, Thieme Verlag, Stuttgart New York (1980)

069. HAFELY, W., PÖLDINGER, W., WIDER, F.:
Tranquilizer und Hypnotika: Grundlagen und Therapie.
In: Psychopharmaka, Grundlagen und Therapie, hrsg.
von G. Langer und H. Heimann
Springer-Verlag, Wien New York (1983)

070. HARPER, H.A., LÖFFLER, G., PETRIDES, P.E., WEISS, L.:
Physiologische Chemie
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York (1975)

071. HARRY, T.V.A., RICHARDS, D.J.:
Lorazepam: a study in psychomotor depression
Brit. J. of Clin. Pract. 26, 371-373 (1972)

072. HASSELBLATT, A., SPROUIL, D.H.:
Hyperclycaemia induced by drugs
J. Physiol. (London) 157, 124-136 (1961)

073. HEDGES, A., TURNER, P., HARRY, T.V.A.:
Preliminary studies on the central effects of
lorazepam, a new benzodiazepine
J. Clin. Pharm. 11, 423-427 (1971)

074. HEIPERTZ, W., VONTIN, H., SCHORER, R., JUNGER, H.:
Die Amnesie nach den Benzodiazepinen Flunitrazepam
und Lorazepam. In: AHNEFELD et al.: Rohypnol...
163-168 (1978)

075. HESTERKAMP, D.V., COHEN, P.J.:
The effect of intravenous premedication with
lorazepam (Ativan), pentobarbitone or diazepam
on recall
Brit. J. Anaesth. 47, 79-81 (1975)

076. HENNEMANN, D.H., BUNKER, J.P.:
The effects of general anesthesia on peripheral
blood levels of carbohydrate and fat metabolites
and serum inorganic phosphorus
J. Pharm. and Exp. Ther. 133, 253-261 (1961)

077. HERDEN, H.-N., LAWIN, P.:
Anästhesie-Fibel
Thieme Verlag, Stuttgart (1973)

078. HERXHEIMER, H., MEYER ZUM BÜSCHENFELDE, K.-H.,
PRIBILLA, W.:
Der Arzneimittelbrief
Jahrgang 14, Nr. 8, August 1980
Westkreuz-Verlag Berlin/Bonn

079. HÜGIN, W.:
Die präoperative Visite (einschließlich spezieller
Probleme bei Drogenabhängigkeit). In: Anaesthesio-
logie, Intensivmedizin und Reanimatologie, hrsg.
von H. Benzer, R. Frey, W. Hügin, O. Mayrhofer,

5. Aufl., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York
S. 375-383 (1982)

080. HÜTTEMANN, U., KUNKEL, G., KÄFERSTEIN, R.:
The influence of diazepam and chlordiazepoxid on the respiration of healthy and emphysematous men
Pharmacol. Clin. 1, 139-148 (1969)

081. JAMES, M., FISHER, A.:
Nitrazepam as a premedicant in minor surgery. An assessment
Anaesthesia, 25, 364-367 (1970)

082. JUNGERMANN, K., MÖHLER, H.:
Biochemie
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York (1980)

083. JURNA, I.:
Zentrale Muskelrelaxantien. In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, hrsg. von W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, 2. Aufl., Wissenschaftsverlag, Bibliographisches Institut, Mannheim Wien Zürich (1977)

084. JUST, O.H., STEHLIN, H.G.:
Die medikamentöse Narkosevorbereitung
Z. prakt. Anästh. 2, 65-76 (1967)

085. KABOTH, W., BEGEMANN, H.:
Blut.In: Physiologie des Menschen, Bd. 5, hrsg. von O.H. Gauer, K. Kramer, R. Jung,
Urban & Schwarzenberg, München Berlin Wien (1971)

086. KAPP, W.:
Zur Pharmakologie von Flunitrazepam (vorgesehener Handelsname Rohypnol). In: AHNEFELD et al.:
Rohypnol... S. 1-7 (1978)

087. KARLSON, P.:
Kurzes Lehrbuch der Biochemie für Mediziner und Naturwissenschaftler, 9.Aufl.,
Thieme Verlag, Stuttgart (1974)

088. KETY, S.S.:
Discussion. In: BUNKER, J.P., VANDAM, L.D.,: Effects of anesthesia on metabolism and cellular functions
Pharmacol. Rev. 17, 183-263 (1965)

089. KLOTZ, U.:
Pharmakologie, Toxikologie und Abhängigkeits-potential der Benzodiazepine
Deutsches Ärzteblatt, Heft 47, S. 2227-2234 (1981)

090. KNAPP, R.B., FIERRO, L.:
Evaluation of the cardiopulmonary safety and effects of lorazepam as a premedicant
Anesth. and Analg. 53, 122-124 (1974)

091. KNOWLES, J.A., COMER, W.H., RUELIUS, H.W.:
Disposition of 7-chloro-5-(o-chlorophenyl)-1,3-dihydro-3-hydroxy-2 H-1,4 benzodiazepin-2-one (lorazepam) in humans
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, 1055-1059 (1971)

092. KORTILLA, K., LINNOILA, M.:
Absorption and sedative effects of diazepam after oral administration and intramuscular administration into the vastus lateralis and deltoid muscle
Brit. J. Anaesth. 47, 857-862 (1975)

093. KUGLER, J., DOENICKE, A., LAUB, M.:
Metabolisch-toxisch verursachte amnestische Episoden
Münch. med. Wschr. 117, 1585-1592 (1975)

094. KUGLER, J., DOENICKE, A., SUTTMANN, H., LAUB, M., SPÄTH, M., WÖLLER, L.:
Einfluß von Flunitrazepam auf Verhalten und Psyche.
In: AHNEFELD et al.: Rohypnol... S. 54-61 (1978)

095. KURKA, P.:
Klinische Erfahrungen mit Flunitrazepamkombinationsnarkosen. In: AHNEFELD et al.: Rohypnol... S. 169-178 (1978)

096. LEHNINGER, A.:
Biochemie
2. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim New York (1977)

097. LEUBE, H., HÖFFKES, H.:
Erfahrungen mit dem neuen Tranquilizer Wy 4036 (Lorazepam) auf dem psychiatrisch-neurologischen Fachgebiet und im Rahmen der inneren Medizin
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, 1098-1102 (1971)

098. LULLIES, H., TRINKER, D.:
Taschenbuch der Physiologie
Fischer Verlag, Stuttgart (1974)

099. LUTZ, H.:
Anästhesiologische Praxis
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York Tokyo (1984)

100. MAEKAWA, T., SAKABE, T., TAKESHITA, H.:
Diazepam blocks cerebral metabolic and circulatory responses to local anesthetic-induced seizures
Anesthesiology 41, 389-391 (1974)

101. MAGBAGBEOLA, J.A.O.:
A comparsion of lorazepam and diazepam as oral premedicants for surgery under regional anaesthesia
Brit. J. Anaesth. 46, 449-451 (1974)a

102. MAGBAGBEOLA, J.A.O., ADADEVOH, B.K., LUKANMBI, F.A.:
Influence of premedication with lorazepam on plasma cortisol and blood sugar
J. Int. Med. Res. 2, 224-227 (1974)b

103. Mc GILVERY, R.W.:
Biochemistry. A functional approach
W.B. Saunders Company, Philadelphia London Toronto (1970)

104. Mc ILWAIN, H.:
Biochemistry and the central nervous system
7.ed.,J.A.Churchill, London (1959)

105. MEUSERT, W.:
Prüfung von Lorazepam (Wy 4036) in der nervenärztlichen Praxis
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, 1087-1090 (1971)

106. MILLAR, R.A., MORRIS, M.E.:
Sympatho-adrenal responses during general anaesthesia in the dog and man
Can. Anaes. Soc. J., 8, 356-386 (1961)

107. MUTSCHLER, E.:
Arzneimittelwirkungen
Ein Lehrbuch der Pharmakologie für Pharmazeuten, Chemiker und Biologen, 4. Aufl.
Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart (1981)

108. NEU, A.:
Präoperative Sedierung. Theoretische Grundlagen und Darstellung im Film
Medizinische Dissertation Tübingen (1982)

109. NORRIS, W.:
The quantitative assessment of premedication
Brit. J. Anaesth. 41, 778-784 (1969)

110. NORRIS, W., WALLACE, P.G.M.:
Wy 4036 (Lorazepam): A study of its use in premedication
Brit. J. Anaesth., 43, 785-789 (1971)

111. OCHS, H.R.:
Benzodiazepine. Orientierungshilfe für eine wachsende Stoffklasse: pharmakokinetische und pharmakodynamische Eigenschaften
Med. Welt Bd. 33, Heft 31/32, 1091-1095 (1982)

112. OPITZ, K.:
Die Wirkung psychotroper Substanzen auf den Stoffwechsel
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 12, 333-340, 525-531, 618-626 (1962)

113. OWEN, G., HATFIELD, G.K., POLLOCK, J.J., STEINBERG, A.J., TUCKER, W.E., AGERSBORG, H.P.K.:
Toxicity studies of lorazepam, a new benzodiazepine, in animals
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, 1065-1073 (1971)

114. OYAMA, T., KIMURA, K., TAKAZAWA, T., TAKIGUCHI, H.:
An objective evalutation of tranquillizers as preanaesthetic medication: effect on adrenocortical function
Can. Anaes. Soc. J. 16, 209-216 (1969)a

115. OYAMA, T., SAITO, T., ISOMATSU, T., SAMEJIMA, N., UEMURA, T., ARIMURA, A.:
Plasma levels of ACTH and cortisol in man during diethyl ether anesthesia and surgery
Anesthesiology 29, 559-564 (1968)a

116. OYAMA, T., SHIBATA, S., KIMURA, K., TAKAZAWA, T.:
Objective evalutation of pentobarbital as preanesthetic medication: effect on adrenocortical function
Anesthesia and Analgesia... Current Researches 48, 367-372 (1969)b

117. OYAMA, T., SHIBATA, S., MATUSMOTO, F., TAKIGUCHI, M., KUDO, T.:
Effects of halothane anaesthesia and surgery on adrenocortical function in man
Can. Anaes. J. 15, 258-266 (1968)b

118. PANDIT, S.K., DUNDEE, J.W.:
Preoperative amnesia. The incidence following the intramuscular injection of commonly used premedicants
Anaesthesia 25, 493-499 (1970)

119. PANDIT, S.K., DUNDEE, J.W., KEILTY, S.R.:
Amnesia studies with intravenous premedication
Anaesthesia 26, 421-428 (1971)

120. PANDIT, S.K., HEISTERCAMP, D.V., COHEN, P.J.:
Further studies of anti-recall effect of lorazepam: a dose-time-effect relationship
Anesthesiology 45, 495-500 (1976)

121. PAYMASTER, N.J.:
Lorazepam (Wy 4036) as a pre-operative medication
Anaesthesia 28, 521-526 (1973)

122. PFLÜGER, H.:
Anästhesie in der Praxis.
Schattauer Verlag, Stuttgart New York (1971)

123. POWELL, W.F., COMER, W.H.:
Controlled comparsion of lorazepam and pentobarbital as hypnotics for presurgical patients
Anesth. and Analg. 52, 267-271 (1973)

124. PRICE, H.L., COOK, W.A., DEUTSCH, S., LINDE, H.W., MISHALOVE, R.D., MORSE, H.T.:
Hemodynamic and central nervous actions of cyclopropane in the dog
Anesthesiology 24, 1-10 (1963)

125. PRICE, H.L., LINDE, H.W., JONES, R.E., BLACK, G.W., PRICE, M.L.:
Sympatho-adrenal responses to general anesthesia in man and their relation to hemodynamics
Anesthesiology 20, 563-575 (1959)

126. QUASTEL, J.H., QUASTEL, D.M.J.:
The chemistry of brain metabolism in health and disease
Ch. Thomas, Springfield, Ill. (1961)

127. RAVDIN, I.S., VARS, H.M., GOLDSCHMIDT, S., KLINGENSMITH, L.E.:
Anesthesia and liver damage. II. The effect of anesthesia on the blood sugar, the liver glycogen, and liver fat
J. Pharm. and Exp. Ther. 64, 111-129 (1938)

128. REIN, H., SCHNEIDER, M.:
Einführung in die Physiologie des Menschen, 18.Aufl., hrsg. von R.F. Schmidt und G. Thews,
Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York (1976)

129. ROCKOFF, M.A., NAUGHTON, K.V.H., SHAPIRO, H.M., INGVAR, M., RAY, K.F., GAGNON, R.L., MARSHALL, L.F.:
Cerebral circulatory and metabolic responses to intravenously administered lorazepam
Anesthesiology 53, 215-218 (1980)

130. ROMMELSPACHER, H., NANZ, C., BORBE, H.O., FEHSKE, K.J., MÜLLER, W.E., WOLLERT, U.:
1-methyl-ß-carboline (harmane), a potent endogenous inhibitor of benzodiazepine receptor binding
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 314, 97-100 (1980)

131. RUTISHAUSER, M.:
Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels des Rattenhirns durch Psychopharmaka mit sedativer Wirkung

Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak., 245, 396-413 (1963)

132. SAHA, J., GOSH, D.:
The effect of tranquillizers on the oxidation of glucose by yeast cells
Indian J. Med. Res. 60, 276-280 (1972)

133. SCHILLINGS, R.T., SHRADER, S.R., RUELIUS, H.W.:
Urinary metabolites of 7-chloro-5(o-chlorophenyl) -1,3-dihydro-3-hydroxy-2 H-1,4 benzodiazepin-2-one (lorazepam) in humans and four animal species
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, 1059-1065 (1971)

134. SCHMITZ, J.E., LOTZ, P., BOCK, K.H., FISSELER, A., AHNEFELD, F.W.:
Auswirkungen des Flunitrazepam auf die Atmung.
In: AHNEFELD et al.: Rohypnol... S. 67-82 (1978)

135. SCHRAPPE, O.:
Klinische Untersuchungen mit Wy 4036 (Lorazepam), einem neuartigen Tranquilizer
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, 1079-1082 (1971)

136. SCHULTE, W., TÖLLE, R.:
Psychiatrie
4. Aufl., Springer-Verlag, Berlin Heidelberg New York (1977)

137. SCHWEIZER, O., HOWLAND, W.S., SULLIVAN, C., VERTES,E.:
The effect of ether and halothane on blood levels of glucose, pyruvate, lactate and metabolites of the tricarboxylic acid cycle in normotensive patients during operation
Anesthesiology, 28, 814-822 (1967)

138. SEELIG, A.:
Über Ätherglykosurie und ihre Beeinflussung durch intravenöse Sauerstoffinfusionen
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharmak., 52, 481-494 (1905)

139. SEITZ, W., HEMPELMANN, G., PIEPENBROCK, S.:
Zur kardiovaskulären Wirkung von Flunitrazepam (Rohypnol®, Ro-5-4200)
Anaesthesist 26, 249-256 (1977)

140. SNOW, J.C.:
Manual of Anesthesia. Little. Brown and Co., Boston (1977)

141. SOBOTKA, P.:
Die gegenseitigen Beziehungen des Chlorpromazin und der Nebenniere zur Glykämie
Endokrinologie 36, 319 -323 (1958)

142. SOLLMAN, T.:
A manual of pharmacology and its applications to therapeutics and toxicology, 8.ed., W.B. Saunders & Co, Philadelphia (1957)

143. STEIN, L., BERGER, B.D.:
Psychopharmacology of 7-chloro-5-(o-chlorophenyl) -1,3 dihydro-3-hydroxy-2 H-1,4-benzodiazepin-2-one (lorazepam) in squirrel, monkey and rat
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 21, 1073-1078 (1971)

144. STÖCKER, L.:
Narkose. Eine Einführung, 3. Aufl., Thieme Verlag, Stuttgart (1972)

145. TAUB, H.A., EISENBERG, L.:
An evaluation of memory under regional anesthesia with iv lorazepam as a premedicant
Anesth. and Analg. 55, 368-373 (1976)

146. TORNETTA, F.J.:
Diazepam as preanesthetic medication: a double-blind study
Anesth. and Analg. 44, 449-452 (1965)

147. VERSCHRAEGEN, R., ROLLY, G.:
The influence of lorazepam (Temesta^{R}) on anesthesia
Acta Anaesth. Belg. 24, 256-263 (1973)

148. VERSCHRAEGEN, R., ROLLY, G.:
Intra-muscular premedication with lorazepam (Temesta^{R})
Acta anaesth. Belg. 25, 68-81 (1974)

149. VICKERS, M.D., WOOD-SMITH, F.G., STEWART, H.C.:
Drugs in anaesthetic practice, 5.ed., Butterworths, London (1978)

150. VLADIMIROV, G.E., RUBEL, L.N.:
The turnover of hexosemonophosphate in the brain and the effect of stimulation, narcosis and hypothermia. In: Metabolism of the nervous system, ed. by D. Richter, Pergamon Press, London New York (1957)

151. VONTIN, H., HELLER, W.:
Stoffwechselveränderungen unter Flunitrazepam (Veränderungen des Lipid- und Kohlenhydratstoff-wechsels unter Flunitrazepam). In: AHNEFELD et al.: Rohypnol... S. 108-118 (1978)

152. VONTIN, H., HELLER, W., SCHORER, R.:
Analgosedierung und Ataranalgesie: Untersuchungen über "Rohypnol" und Kombinationen mit Analgetika.
In: Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam)

in der Anästhesiologie und Intensivtherapie.
(eds. W. Hügin, G. Hossli, M. Gemperle), S. 149-160
Editiones Roche, Basel (1976)

153. WELLHÖNER, H.H.:
Allgemeine und systematische Pharmakologie und
Toxikologie, 2. Aufl., Springer-Verlag, Berlin
Heidelberg New York (1976)

154. WESTERMANN, E., MAICKEL, R.P., BRODIE, B.B.:
Untersuchungen über den Mechanismus einer Reserpin-
wirkung auf die Hypophyse
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.
241, 189-190 (1961)

155. WHITTAM, R.:
Active cation transport as a pace-maker of respira-
tion
Nature 191, 603-604 (1961)

156. WILSON, J., ELLIS, F.R.:
Oral premedication with lorazepam (Ativan):
A comparison with heptabarbitone (Medomin) and
diazepam (Valium)
Brit. J. Anaesth. 45, 738-744 (1973)

157. YOUNG, R.L., ALBANO, R.F., CHARNECKI, A.M., DEMESAK, G.:
Effect of diazepam on regional levels of glucose
and malate in the central nervous system
Federation Proceedings 28, 444 (1969)

158. ZENGLEIN, R.:
Durch Ataraktika zur Ataraxie
Med. Welt 28, 1683-1687 (1977)

Am Schluß dieser Arbeit möchte ich mich bei allen bedanken, die in irgendeiner Form zu ihrer Entstehung beigetragen haben.
Besonderer Dank gilt aber Herrn Dr. Vontin und Herrn Professor Dr. Heller für die Überlassung des Themas sowie für die Beratung und Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Lebenslauf

Am 1. Juni 1950 wurde ich, Karl-Wilhelm Müller, als Sohn des Kaufmanns Christian Müller und seiner Ehefrau Johanna Müller, geb. Müller, in Tailfingen geboren. Aufgewachsen bin ich in Albstadt-Lautlingen.

1957 wurde ich in die Grundschule in Albstadt-Lautlingen eingeschult, von der ich 1961 in das Gymnasium Albstadt-Ebingen überwechselte. Dort legte ich 1969 die Reifeprüfung ab.

Anschließend nahm ich das Studium der Betriebswirtschaftslehre in Mannheim auf, das ich im Mai 1975 an der Universität Mannheim mit der bestandenen Prüfung zum Diplom-Kaufmann abschloß.

1974 begann ich das Zweitstudium Medizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen. Dort legte ich am 25.3.1977 die Ärztliche Vorprüfung, am 31.8.1978 den Ersten Abschnitt und am 14.3.1980 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

Das Praktische Jahr mit Wahlfach Kinderheilkunde absolvierte ich im Kreiskrankenhaus Reutlingen, wo ich auch am 16.4.1981 den mündlichen Teil des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung ablegte.

Seit dem 1.7.1981 bin ich Assistenzarzt in der Chirurgie, zunächst im Kreiskrankenhaus Hechingen, dann ab 1.5.1983 im Kreiskrankenhaus Rottweil.

Seit Oktober 1976 bin ich mit Claudia Müller, geb. Götz, verheiratet und zwischenzeitlich Vater zweier Kinder.

Druck Köhler Tübingen